

オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 250  
オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 500  
オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 1000  
オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 2000  
オルプロリクス<sup>®</sup> 静注用 3000

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

## 目次

1.	製品開発の根拠.....	7
1.1	薬理学的分類.....	7
1.2	目標適応症.....	7
1.3	科学的背景.....	8
1.3.1	血友病 B.....	8
1.3.2	血友病 B の治療.....	9
1.4	rFIXFc の臨床開発計画の概要.....	14
1.4.1	臨床開発の経緯.....	14
1.4.2	本申請における臨床データパッケージ.....	16
2.	生物薬剤学に関する概括評価.....	18
3.	臨床薬理に関する概括評価.....	19
3.1	rFIXFc の PK 特性.....	20
3.1.1	凝固一段法による aPTT 測定.....	20
3.1.2	ポピュレーション PK 解析.....	26
3.2	推奨用法・用量の評価.....	27
3.2.1	急性出血の補充療法.....	28
3.2.2	定期補充療法.....	28
3.2.3	周術期の補充療法.....	30
3.3	結論.....	32
4.	有効性の概括評価.....	34
4.1	治験デザイン.....	34
4.2	第 3 相試験の用量設定根拠.....	35
4.3	有効性評価項目.....	35
4.4	試験対象集団.....	37
4.5	rFIXFc の有効性.....	38
4.5.1	止血管理に関する効果.....	38

4.5.2	定期補充療法に対する効果 .....	41
4.5.3	周術期の補充療法 .....	49
4.6	小児患者での有効性 .....	52
5.	安全性の概括評価 .....	53
5.1	治験薬が投与された症例数、期間及び用量 .....	53
5.2	インヒビターのリスク .....	54
5.3	有害事象 .....	54
5.3.1	多く認められた有害事象、重度の有害事象及び因果関係のある有害事象 .....	55
5.3.2	死亡 .....	57
5.3.3	重篤な有害事象と特に注目すべき有害事象 .....	57
5.3.4	副作用 .....	58
5.4	臨床検査値の評価 .....	59
5.5	特別な患者集団及び状況下における安全性 .....	59
5.6	大手術 .....	59
5.7	薬物相互作用 .....	60
5.8	妊娠時の使用 .....	60
5.9	過量投与 .....	60
5.9.1	薬物乱用 .....	60
5.10	離脱症状及び反跳現象 .....	60
5.11	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 .....	61
5.12	医薬品安全性監視計画 .....	61
6.	ベネフィットとリスクに関する結論 .....	62
6.1	ベネフィットとリスク .....	62
6.2	rFIXFc の臨床的位置付け .....	65
7.	参考文献 .....	67

表一覧

表 2.5.1 - 1	国内で承認されている FIX 製剤の薬物動態 (PK)、有効性及び安全性の概要	11
表 2.5.1 - 2	臨床データパッケージ	17
表 2.5.3 - 1	rFIXFc 及びノナコグアルファの PK パラメータ (998HB102 試験)	20
表 2.5.3 - 2	青年及び成人被験者の PK パラメータの比較 (998HB102 試験)	23
表 2.5.3 - 3	rFIXFc 投与後の FIX 活性の PK パラメータ (算術平均±標準偏差) 凝固一段法 ／ノンコンパートメント解析 (998HB102 試験)	24
表 2.5.3 - 4	日本人被験者と外国人被験者の rFIXFc の PK パラメータ 凝固一段法／ノンコン パートメント解析 (998HB102 試験)	25
表 2.5.3 - 5	rFIXFc 50 IU/kg 又は 100 IU/kg 単回投与後の FIX 活性の経時的推移予測	28
表 2.5.3 - 6	FIX 活性をトラフ値 1%以上、C <sub>max</sub> 150%未満に維持できると予測された 被験者 の割合	30
表 2.5.3 - 7	定期補充療法の各投与レジメンの定常状態における FIX 活性の経時的推移 (シ ミュレーション)	30
表 2.5.3 - 8	周術期の補充療法のための推奨投与レジメンの見本	32
表 2.5.4 - 1	治験前 12 ヶ月間の出血エピソード回数	38
表 2.5.4 - 2	止血管理の要約 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)	40
表 2.5.4 - 3	急性出血における投与量及び投与間隔の目安	41
表 2.5.4 - 4	有効性評価期間中に発現した出血エピソードの要約 (998HB102 試験 最大の 解析対象集団)	42
表 2.5.4 - 5	日本人被験者での年間出血エピソード回数 (998HB102 試験 最大の解析対象 集団)	43
表 2.5.4 - 6	出血部位及び出血の種類別の年間出血エピソード回数の要約 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)	45
表 2.5.4 - 7	日本人被験者での出血部位別の年間出血エピソード (998HB102 試験 最大の 解析対象集団)	46
表 2.5.4 - 8	日本人被験者での出血の種類別の年間出血エピソード (998HB102 試験 最大 の解析対象集団)	46
表 2.5.4 - 9	治験前 12 ヶ月の出血エピソード回数と有効性評価期間中の年間出血エピソード 回数との比較 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)	48
表 2.5.4 - 10	周術期の補充療法に対する止血効果の概要 (998HB102 試験)	50
表 2.5.4 - 11	周術期における投与量及び投与間隔の目安	52
表 2.5.5 - 1	日本人被験者に認められた有害事象	56
表 2.5.5 - 2	副作用	59

### 図一覧

図 2.5.1 - 1	Fc 融合タンパク質の作用機序及び FcRn を介した IgG 再循環による血漿中 消失半減期の長期化のメカニズム .....	7
図 2.5.3 - 1	ノナコグアルファ及び rFIXFc のベースライン値で補正した FIX 活性（平均値±SD）の経時的推移（998HB102 試験） .....	21
図 2.5.3 - 2	ベースライン値及び用量で補正した FIX 活性（平均値±SD）の経時的推移の成人被験者と青年被験者の比較（998HB102 試験） .....	22
図 2.5.3 - 3	FIX 活性の推移：凝固一段法による aPPT 測定（対数目盛）（9HB02PED 試験） ...	23
図 2.5.3 - 4	（A）急性出血の補充療法（Arm 3）及び（B）定期補充療法（Arm 1+Arm 2）における投与前のシミュレーション FIX 活性の分布 .....	27
図 2.5.3 - 5	（A）50 IU/kg、週 1 回投与、（B）100 IU/kg、10 日ごとの投与及び（C）100 IU/kg、2 週ごとの投与における定常状態の FIX 活性の経時的推移のシミュレーション [集団の 90%（5%～95%）が含まれる区間] .....	29
図 2.5.3 - 6	ポピュレーション PK による予測値と周術期の実測値の比較（998HB102 試験；n=14） .....	31
図 2.5.4 - 1	年間出血エピソード回数のサブグループ解析（998HB102 試験 最大の解析対象集団） .....	44

略号一覧

略号	日本語	英語
AE	有害事象	adverse event
CDC	米国疾病対策予防センター	Centers for Disease Control
CHMP	ヒト用医薬品委員会	Committee for Medicinal Products for Human Use
CVAD	中心静脈穿刺器具	central venous access device
DNAUC	用量正規化血漿中 FIX 活性（又は濃度） - 時間曲線下面積	dose-normalized area under the curve
EMA	欧州医薬品庁	European Medicines Agency
EU	欧州連合	European Union
FcRn	neonatal Fc 受容体	neonatal Fc receptor
FDA	食品医薬品局	Food and Drug Administration
FIX	血液凝固第 IX 因子	coagulation factor IX
FIXa	活性化 FIX	activated FIX
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準	Good Clinical Practice
HCV	C 型肝炎ウイルス	hepatitis C
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	human immunodeficiency virus
IgG <sub>1</sub>	ヒト免疫グロブリン G <sub>1</sub>	human immunoglobulin G <sub>1</sub>
IU	国際単位	International Unit
MASAC	米国血友病財団の医学科学諮問委員会	US National Hemophilia Foundation's Medical and Scientific Advisory Council
PCC	プロトロンビン複合体濃縮製剤	prothrombin complex concentrate
pdFIX	血漿由来第 IX 因子	plasma-derived coagulation factor IX
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PTP	治療歴のある患者	previously treated patients
PUP	前治療歴のない患者	previously untreated patients
QoL	生活の質	quality of life
rFIX	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子	Recombinant coagulation factor IX
rFIXFc	遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質	Recombinant coagulation factor IX Fc fusion protein
Time 1%	投与から FIX 活性がベースライン+1 IU/dL に低下するまでの予測時間	model-predicted time after dose when FIX activity has declined to 1 IU/dL above baseline
WFH	世界血友病連盟	World Federation of Hemophilia

## 1. 製品開発の根拠

### 1.1 薬理学的分類

遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質（以下、rFIXFc）は、ヒト遺伝子組換え血液凝固第 IX 因子（以下、rFIX）とヒト免疫グロブリン G<sub>1</sub>（以下、IgG<sub>1</sub>）の Fc 領域が共有結合した構造を持つ長時間作用型の完全遺伝子組換え型血液凝固第 IX 因子 Fc 融合タンパク質である。

rFIXFcは、血液凝固第IX因子（以下、FIX）領域ではFIX凝固活性を保持しながら、Fc領域と成熟細胞の多くに発現しているneonatal Fc受容体（以下、FcRn）との結合する。Fc領域は、FcRnとの作用を介してIgG<sub>1</sub>の循環血中の消失半減期を延長させる働きを担っている [1]。免疫グロブリンを循環血液中に再循環させることで免疫グロブリンをリソソーム分解から保護する自然経路と同じ経路が、rFIXFcの血漿中消失半減期の延長に寄与している（図 2.5.1 - 1）。

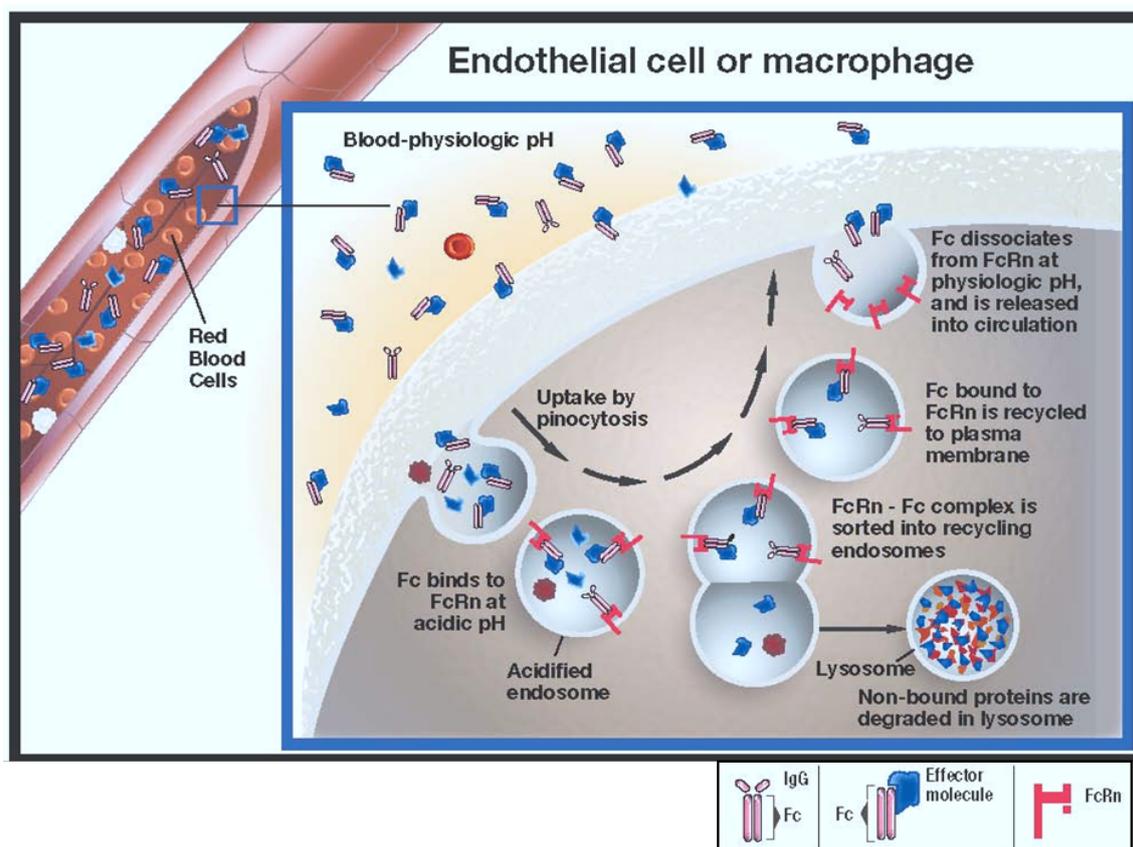


図 2.5.1 - 1 Fc融合タンパク質の作用機序及びFcRnを介したIgG再循環による血漿中消失半減期の長期化のメカニズム

### 1.2 目標適応症

rFIXFcは長時間作用型の遺伝子組換え型抗血友病因子であり、目標適応症は、「血友病 B（先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症）患者における出血傾向の抑制」である。

## 1.3 科学的背景

### 1.3.1 血友病B

#### 1.3.1.1 血友病Bの疫学及び病態

血友病B（先天性血液凝固第IX因子欠乏症、クリスマス病）は、FIXの量的又は質的な欠乏を特徴とするX染色体連鎖劣性遺伝性の出血障害であり、主に男性に発現する。血友病A及びBは全世界で46万人が罹患していると推定され、このうち血友病Bは約20%を占めている [2]。全世界の血友病Bの推定発症率は男子出生数の25,000人に約1人である。発展途上国の血友病患者の大半（約75%）は未診断とされているため、世界血友病連盟（以下、WFH）に報告されている血友病B患者は約25,000人である [2, 3]。国内では平成24年度の血液凝固異常症全国調査により、990人（男性：977人、女性：13人）の血友病B患者が確認されている [4]。

血友病Bは、FIX遺伝子の変異により循環血液中のFIXが量的又は質的に欠乏することにより引き起こされる疾患である。血友病Bの原因となる遺伝子変異の大半はFIXの機能異常をもたらすミスセンス変異であるが、その他、欠失及びナンセンス変異も報告されている [5, 6]。FIX活性の正常範囲は50%～150%であり [7]、血漿中凝固因子活性は臨床的表現型と相関することが知られている。したがって、血友病患者の疾患重症度は、内因性血液凝固因子活性に基づき、1%未満は重症、1%～5%は中等症、>5%～40%は軽症と分類される [8, 9, 10, 11]。米国疾病対策予防センター（以下、CDC）の報告では米国の全血友病B患者の重症度の内訳は、重症が29%、中等症が36%及び軽症が35%であるが [12]、これらの割合は報告によって差がある [13, 14]。平成24年度の血液凝固異常症全国調査での990例の日本人血友病B患者のうち、重症度が報告された464例では、重症が57%（262例）、中等症が23%（108例）、軽症が20%（94例）であり、526例の重症度は不明であった [4, 15, 16, 17]。

なお、重症血友病患者は、疫学的観点から血液凝固因子活性1%未満と定義されるが、臨床試験を目的とした場合には2%以下と定義されている [18, 19, 20, 21]。

血友病は、重篤かつ生命を脅かす疾患である。重症血友病患者の場合、軟部組織や関節の自然出血又は外傷性出血が頻繁に再発し、関節障害、筋拘縮及び重度の身体障害を引き起こす。また、関節腫脹、関節痛、筋痛、粘膜出血及び胃腸出血などの症状が認められ、身体的並びに心理社会的な健康状態、生活の質（以下、QoL）及び経済的負担に対して著しい影響を与えることが報告されている [15, 22, 23]。重症血友病患者の場合、関節内出血を繰り返すことによって滑膜に炎症が起き、頻回に出血を繰り返す標的関節が発生する。重度の合併症としては、死亡又は障害へつながる中枢神経系出血が知られており [24]、頭蓋内出血は血友病患者における出血死の主な原因のひとつとなっている [25]。その一方で、中等症血友病B患者（FIX活性が1%～5%の患者）では自然出血の発現頻度は大幅に低く、経時的な関節症又は身体障害の発現は重症患者と比較して少ない。

## 1.3.2 血友病Bの治療

### 1.3.2.1 血友病B治療の変遷

歴史的に、血友病 B 患者の治療には、血液媒介病原体による感染リスクが非常に高いプール血漿由来の凝固因子製剤を用いて行われていた。肝炎ウイルスは血液製剤を介して感染することが多く、中でも血友病患者での肝炎ウイルスの感染率は高かった。加えて、1985 年以前は米国及び西ヨーロッパにおいて血友病患者のうち 50%を超える患者にヒト免疫不全ウイルス（以下、HIV）の感染が認められ、国内でも同様の問題が生じていた。血漿由来凝固因子製剤のウイルス不活化処理が行われるようになって以降、血液媒介病原体による感染リスクは劇的に減少した。さらに、1997 年以降使用されるようになった rFIX 製剤（ノナコグアルファ：日本では 2009 年に承認）では、このような血液媒介病原体による感染リスクは極めて低い。

凝固因子製剤の市販開始以降、先進国では、血友病患者の平均余命が平均的な男性とほぼ同程度にまで延長した（ただし、エイズの蔓延により平均余命の著しい短縮が見られた 1980 年代から 1990 年代を除く）[26、27、28]。米国及び欧州での最近の血友病B患者のHIV感染率は地域によって 5%~15%と幅があり、C型肝炎ウイルス（以下、HCV）陽性率は約 40%と推定されている [12、13、14、29]。HIV又はHCV陽性の血友病患者は主に成人患者である [29]。先に述べた国内で実施された平成 24 年度の血液凝固異常症全国調査では、血友病Bを有する生存患者 990 例のうち 171 例（17.3%）がHIV感染例と報告されており、海外と同様にHIV感染例は主に成人患者である [4]。近年、血友病患者の平均余命の延長に伴い、癌や心血管系疾患などの加齢に伴う疾患の併発が認められ始めているが [30、31]、HIV及びHCVの血友病患者での罹患率は依然として高く、死亡の主要な原因となっている。

血友病の治療は、臨床的に明らかにわかる出血に対する止血を目的とした凝固因子の補充療法が一般的と考えられていた。しかしながら、多くの中等症（FIX活性が 1%~5%）血友病患者では、より軽度の臨床的表現型が認められること及び関節の状態がより良好であることが判明したこと [32] をきっかけに、重症血友病患者での出血性関節症の頻度や関節障害の発現に対する凝固因子製剤の定期補充療法による効果が検討されるようになった [33]。臨床試験では定期補充療法が幅広く採用され、血友病の治療法が大きく進歩した [33、34、35]。これらの臨床試験のほとんどは血友病A患者を対象に行われたものであったが、先進国では定期補充療法は血友病Aと血友病Bの双方に対する標準的治療法と考えられており、WFHと米国血友病財団の医学科学諮問委員会（以下、MASAC）により推奨される治療法である。急性出血の補充療法では出血エピソードが高頻度に見られ、その回数は文献により差はあるものの、1年あたり約 20 件といわれている。一方、定期補充療法を受けている血友病B患者では、1年あたりの自然出血エピソード回数は少なく、3~4 件と報告されている [18、36、37]。年間出血率は、二次予防を受けている、年間出血率上昇の原因となる関節内出血を有する年長小児患者又は成人患者よりも、一次予防を受けている小児患者で低い傾向にある [34]。

### 1.3.2.2 血友病B治療の現状及びFIX製剤の補充療法

#### 1.3.2.2.1 血友病B治療の現状

現在、血友病Bに対する有効な根治的治療法は存在しない。遺伝子療法などの革新的な治療法が開発段階にあるものの、現行の治療は、血漿由来FIX製剤（以下、pdFIX製剤）又はrFIX製剤による補充療法が主となっている。現在使用されているpdFIX製剤とrFIX製剤は、同様の有効性及び安全性プロファイルを有している。米国で1997年に、国内で2009年に承認されたrFIX製剤であるノナコグアルファは、血液媒介病原体による感染リスクが極めて低いが、平均消失半減期が18～22時間と短く、pdFIX製剤と比較して生体内回収率が変動的かつ低い製剤である [18, 38, 39, 40]。rFIX製剤であるノナコグアルファについて、薬物動態（以下、PK）、有効性及び安全性の概要を表2.5.1-1に示した。

現在、血友病患者にとって最も重篤な治療関連の有害事象（以下、AE）は、一般的にインヒビターと呼ばれる中和抗体の発生である。FIXに対するインヒビター発生が疑われる臨床的徴候としては、出血エピソードの重症度悪化や凝固因子製剤の通常用量での出血コントロール不可などが挙げられる。さらに、外因性FIXに対するインヒビター発生は、アナフィラキシーを含む様々な程度のアレルギー反応を伴う [41、42]。

インヒビター発生とは無関係なアナフィラキシー及び重度の過敏症反応もまた、FIX製剤などの外因性タンパクの静脈内投与により引き起こされる有害事象として知られている [42]。これらは、凝固因子タンパクそのもの又は製造過程で使用した細胞由来の微量残留動物タンパク（ハムスタータンパクなど）に反応して発現する。

動脈及び静脈で見られる血栓塞栓性事象も同様に懸念されるAEである。血友病B患者で報告されている動脈及び静脈系の事象で最も多く特定された誘発因子は、外科治療、プロトロンビン複合体濃縮製剤（以下、PCC）の使用、活性化凝固因子製剤 [rFVIIa又はファイバ（FVIIa、血液凝固第II因子、FIX及び血液凝固第X因子含有製剤）] の使用であった [43, 44]。pdFIX製剤及びPCCに含まれる第IXa因子成分が血栓形成と関連していることが*in vitro*及び*in vivo*試験で確認され、高純度のpdFIX製剤及びrFIX製剤が使用されるようになったところ、本リスクが大幅に減少した [45, 46, 47]。

若年患者や静脈穿刺が難しい患者では、FIX製剤を用いた治療の際、中心静脈穿刺器具（以下、CVAD）の埋め込みが必要になることが多いが、CVADは高頻度に感染症（0.14～4.3件/1000患者日）及び血栓事象（18%～81%）が発現する [48]。

2.5 臨床に関する概括評価  
オルプロリクス® 静注用

表 2.5.1 - 1 国内で承認されているFIX製剤の薬物動態 (PK)、有効性及び安全性の概要

一般的名称	ノナコグアルファ (遺伝子組換え)	乾燥濃縮人血液凝固第IX因子	乾燥濃縮人血液凝固第IX因子	乾燥人血液凝固第IX因子複合体	
製品名	ベネフィクス®	ノバクト®M	クリスマシン®M	PPSB®-HT	
効能又は効果	血友病 B (先天性血液凝固第IX因子欠乏症) 患者における出血傾向の抑制	血液凝固第IX因子欠乏患者の出血傾向を抑制する。	血液凝固第IX因子欠乏患者の出血傾向を抑制する。	血液凝固第IX因子欠乏患者の出血傾向を抑制する。	
PK (日本人に対する初回投与時)	消失半減期 (時間)	20.2 ± 6.8 (平均値 ± 標準偏差)	24.0 (平均値)	20.3	8.2 及び 20.3 (それぞれ第 I 相及び第 II 相血中半減期)
	生体内回収率 (%)	28.1 ± 4.7 (平均値 ± 標準偏差)	52.7 (平均値)	69.0 ± 20.1	64.8 (平均値)
	血液凝固第 IX 因子活性の上昇値 <sup>1</sup> [ (IU/dL) / (IU/kg) ]	0.62 ± 0.11	該当情報なし	該当情報なし	該当情報なし
有効性 (国内臨床試験)	1 回の投与で止血できた割合	73.50%	該当情報なし	該当情報なし	該当情報なし
	治療的投与に対する反応が著効又は有効であった割合	関節内出血 : 92.6% 軟部組織 / 筋肉内出血 : 77.5%	関節出血 : 99.3% 皮下・筋肉内出血、鼻出血、歯肉・口腔内出血、血尿、外傷・その他 : 100.0%	関節出血 : 90.9% 皮下・筋肉内出血 : 96.8% 鼻出血 : 100.0% 血尿 : 50.0% 外傷・その他 : 100.0% 手術・抜歯 : 100.0% 複数部位出血 : 100.0%	303 件 (出血部位 : 足関節 95 件、肘関節 59 件、膝関節 19 件、筋肉 64 件等) に対し 94.4%
安全性 (国内及び海外臨床試験)	インヒビター発生 / アレルギー反応	国内臨床試験ではいずれも報告なし 海外臨床試験ではいずれも報告あり	該当情報なし	該当情報なし	該当情報なし
	副作用	発現率 : 20.2% (43/213 例) 主な副作用 : 頭痛 (5.2%)、注射部位反応 (4.2%)、浮動性めまい、発疹、蕁麻疹 (各 3.3%)、注射部位疼痛、嘔気 (各 2.3%) (国内臨床試験では副作用報告なし)	発現率 : 0.0% (0/24 例)	発現率 : 0.0% (0/27 例)	発現率 : 4.5% (2/44 例) 血管痛 1 件、発汗 1 件

出典 ベネフィクス® 添付文書及び医薬品インタビューフォーム、ノバクト®M 添付文書及び医薬品インタビューフォーム、クリスマシン®M 添付文書及び医薬品インタビューフォーム、PPSB®-HT 添付文書及び医薬品インタビューフォーム

### 1.3.2.2.2 血友病B治療におけるFIX製剤の補充療法

#### 定期補充療法

FIX製剤による定期補充療法は様々であり、幅広く受け入れられている特定のレジメンは存在しない。血友病Aと血友病Bの両方に対する多種多様な定期補充療法レジメンが時代と共に改良されてきており、1%以上のFIX活性レベルの維持を目標として患者ごとのPKに基づいて調節するレジメンや、破綻性出血に基づいて調整するレジメンなどがある。これらのレジメンは全て、現在使用されている短時間作用型凝固因子製剤を用いた1週間あたり2~3回の静脈内投与を必要とする治療法である。WFH及びMASACは、幼少期に定期補充療法を開始し、関節出血を最大限に予防するために各投与間のFIXのトラフ値を1%超に維持することを推奨しており、これは研究データにより一貫して裏付けられている [34、35、49、50、51、52]。国内においては、定期補充療法に関する一般的なガイドラインは存在しないものの、海外同様、1週間あたり2~3回投与の定期補充療法が行われている [11、53]。

#### 急性出血の補充療法

急性出血の補充療法について、血友病B患者に対する現行のFIX製剤における至適投与方法を検討した明確な臨床試験成績はなく、臨床的コンセンサスに基づいた治療レジメンが使われている。

初期治療及びフォローアップ治療に対する現行のガイドラインは、臨床状態（出血エピソードの種類、部位及び重症度）、患者のベースラインの凝固因子レベル、FIX活性のPK（データが得られている場合）、インヒビター発生状態及び地域経済状況を踏まえた、出血コントロールに十分と考えられる目標血漿中FIX活性を得るためのFIX製剤の必要投与量を設定している [52]。一般に、推奨されている目標FIX活性は30%~100%である [52, 54, 55]。治療期間は、治療に対する臨床反応、出血の危機的特性（鼻出血か頭蓋内出血か）、再出血及び微量出血と関連のあるリスクなど、多くの因子によって変動する。国内においても、海外同様、臨床的コンセンサスに基づいた治療ガイドラインが日本血栓止血学会により公開されている [56]。出血性関節症に対する最近の治療傾向として、臨床反応とは関係なくフォローアップ治療を行い、想定される無症候性再出血（微量出血）を治療することによって、滑膜炎、軟骨破壊、慢性関節障害を引き起こす関節内炎症反応を予防している [34, 57]。

#### 周術期の補充療法

周術期の補充療法について、至適用量及び至適投与期間を検討した明確な比較対照試験はなく、統一された標準的治療法は存在しない。専門家による臨床的コンセンサスに基づいた治療プロトコルでは、一般に術前の目標血漿中FIX活性、術後の最小トラフ値及び治療期間に関して設定されている。大手術の場合、FIX活性の術中目標値は通常80%~120%とし、手術当日は50%~100%、術後1~3日後は50%超~60%、その後の術後2週間までの間は20%超~50%にそれぞれ維持することを目標とする [52]。これら目標範囲のFIX活性を維持するため、多くの医療機関

で持続投与が行われている。国内においても、海外同様、臨床的コンセンサスに基づいた治療ガイドラインが日本血栓止血学会により公開されている [56, 58]。

### 1.3.2.3 血友病B治療におけるアンメットメディカルニーズ

#### 定期補充療法

FIX製剤による定期補充療法は、転帰を改善させるとのエビデンスに基づき、世界中の多くの地域で血友病Bの標準的治療法として推奨されているが、現時点で米国及び国内で血友病Bに対する定期補充療法が正式に承認された薬剤はない。定期補充療法の有益性は広く知られているが、現在使用されているFIX製剤では、消失半減期が約 18 時間と比較的短いため、1 週間に最大 3 回の反復静脈内投与が必要となる負担の大きい投与レジメンである [59]。このような治療上の負担が、定期補充療法に対する患者の受容性の低下及び投与遵守率の低下につながっており [60, 61]、国内における実施率はいまだ 36%である [4]。厚生労働科学エイズ対策研究事業の一環として実施されている“血液凝固異常症のQoLに関する研究”において、「頻回の静脈注射」、「出血」及び「関節障害」などが血友病患者のQoLを低下させる主な要因であることが明らかとなっており、長時間作用型製剤による定期補充療法が開発されれば、国内における血友病患者のQoL向上に大きく貢献することが報告されている [4, 23, 53]。

また、定期補充療法では静脈内投与が頻回に必要なため、一部の患者では中心静脈カテーテル（ポート）を使用した投与が行われている。投与回数が減ると、これらの機器への依存が低くなり、これらの機器の使用に起因するリスク（感染症、血栓塞栓性事象など）を低下させると考えられる [48]。さらに、静脈内投与の回数が減少することは、既に定期補充療法を行っている患者を含めて、治療上の負担を軽減し、QoLの改善につながると考えられる [2]。また、消失半減期が長い製剤は、出血事象のリスクが増大する可能性のあるFIX活性が閾値（1%～2%）未満となる時間を短縮させることができる [62]。

したがって、必要投与回数の少ない FIX 製剤は、定期補充療法が実施されない背景要因となっている多くの問題に対処することができ、患者の投与遵守の観点のみでなく、肉体的・精神的な患者負担の観点から有益な治療法になり得ると考えられる。

#### 急性出血の補充療法

急性出血の補充療法の場合、既存製剤では、急性出血エピソードの治療や罹患部位の再出血又は無症候性関節内微量出血の予防を行うために頻回な投与が必要となる [34]。消失半減期が長い FIX 製剤を用いると、1 回の投与で、急性出血エピソードの治療と同時に、再出血及び微量出血に対してより長期的な予防が行える可能性がある。

#### 周術期の補充療法

周術期の補充療法の場合、術後の凝固因子製剤の投与量及び投与頻度は、使用する製剤の消失半減期と直接的に関連している。消失半減期が長い FIX 製剤を用いると、循環血液中の FIX 活性

をより安定して維持することが出来、患者の治療への負担や持続投与への依存度が減少すると考えられる。

### 安全性上の懸念

既存のFIX製剤の忍容性はおおむね良好であるが、治療と関連した安全性上の懸念として、インヒビター（中和抗体）発生、アレルギー反応、アナフィラキシー反応、血栓形成などの問題が依然として存在している。血友病の治療時に見られる合併症のうち、最も重篤なものはインヒビターの発生である。FIX欠乏患者の場合、インヒビターの発生は、FIXに対するアレルギー反応やアナフィラキシー反応の発現につながる可能性があり、以降の出血エピソードの治療や免疫寛容導入療法を複雑化する [41, 63]。また、pdFIX製剤及びrFIX製剤共に、活性化FIX（以下、FIXa）と関連して発現すると考えられている血栓性合併症の可能性が依然として懸念されている [45, 46, 47, 64]。in vitro試験のデータから、rFIXFcのFIXa濃度は、ノナコグアルファと比較して約 10 倍低いことが示唆されている [45, 64]。また、ウサギWesslerうっ血モデルでrFIXFcの血栓形成能をノナコグアルファ及び第IX因子複合体製剤（Profilnine® SD）と比較検討したところ、rFIXFcの血栓形成リスクは低いことが示された（第 2.6.6.8.1 項）。したがって、これらのデータによりrFIXFcは血栓形成リスクの低い有効な治療法となり得ることが示唆されている。

以上より、長い消失半減期、低い免疫原性及び低い血栓形成能を有する FIX 製剤は、ほかの既存療法と比較して、安全性プロファイルを改善する可能性を提供すると共に、出血抑制効果を延長することにより治療上の患者負担を軽減する、非常に有益な血友病治療法に成り得ると考えられる。

## 1.4 rFIXFcの臨床開発計画の概要

### 1.4.1 臨床開発の経緯

臨床開発計画は、米国の食品医薬品局（以下、FDA）、欧州連合（以下、EU）のヒト用医薬品委員会（以下、CHMP）、日本の医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）からの助言及び欧州医薬品庁（以下、EMA）の遺伝子組換え及びヒト血漿由来FIX製剤の臨床研究に関するガイドライン [65] に従って、立案された。

第 1/2a 相試験（SYN-FIXFc-0007-01 試験）が 年 月～年 月に米国及び香港で実施され、その後第 3 相試験の 998HB102 試験が、日本、米国、香港、英国、スウェーデン、ポーランド、ドイツ、ブラジル、南アフリカ、カナダ、フランス、イタリア、インド、中国、ベルギー、オーストラリア及びロシアの 17 カ国で、年 月～年 月に実施された。国内では、年 月 日に 998HB102 試験への日本人患者の参加についての助言を得るため、医薬品前期第 2 相試験開始前相談（ ）が実施され、年 月 日に治験届が提出された。

rFIXFc の PK、安全性、有効性に関するデータは、血友病 B 患者を対象として実施した、これら完了した 2 つの臨床試験より得た。第 3 相試験は、血友病 B 患者を対象とした臨床試験として

は最大規模の試験であり、17 ヶ国 50 施設から 123 例の患者が登録された。さらに、現在 2 つの臨床試験が実施中であり、これらの治験で 12 歳未満の治療歴のある患者（以下、PTP）の安全性、PK 及び有効性データ（9HB02PED 試験）並びに小児及び成人患者の長期データ（9HB01EXT 試験）を継続して収集している。

**完了した治験：**

- － SYN-FIXFc-0007-01 試験は、多施設共同、非盲検、用量漸増、安全性評価、第 1/2a 相試験であり、重症血友病 B（内因性 FIX が 2%以下）の PTP 14 例を対象として、rFIXFc 単回投与時の安全性及び PK を評価した。本治験では、18 歳以上で、曝露日数として 150 日以上の FIX 製剤の投与歴を有する患者を組み入れた。本治験の結果は、臨床薬理試験（第 2.7.2 項）及び個々の試験のまとめ（第 2.7.6 項）に要約した。
- － 998HB102 試験は、国際、多施設共同、非盲検、第 3 相試験であり、曝露日数として 100 日以上の FIX 製剤の投与歴を有する 12 歳以上の重症血友病 B（内因性 FIX が 2%以下）の PTP 123 例を対象として、rFIXFc の安全性、PK 及び有効性を評価した。本治験では、週 1 回の固定投与間隔の定期補充療法又は個別に投与間隔を調整する定期補充療法と、急性出血の補充療法との間で、年間出血エピソード回数を比較検討した。さらに、手術中及び術後にわたる、rFIXFc による止血効果も評価した。

**実施中の治験：**

- － 9HB02PED 試験は、多施設共同、非盲検試験であり、曝露日数として 50 日以上の FIX 製剤の投与歴を有する 12 歳未満の重症血友病 B（内因性 FIX が 2%以下）の小児 PTP を対象として、rFIXFc の安全性、PK 及び有効性を評価する。本治験では、曝露日数が 50 日以上で、かつ治験前の FIX 製剤投与時及び rFIXFc 投与時の十分な PK データを評価できる 20 例以上（6 歳未満：10 例、6～12 歳未満：10 例）の被験者の組入れを予定している。
- － 9HB01EXT 試験は、第 3 相試験（998HB102 試験）及び小児試験（9HB02PED 試験）に続く、多施設共同、非盲検、長期継続試験であり、血友病 B の PTP を対象とし、rFIXFc を用いて定期補充療法及び急性出血の補充療法の長期安全性を評価する。

第 1/2a 相試験の結果、rFIXFc の忍容性は良好であり、消失半減期がノナコグアルファ [66] と比較して約 3 倍長いことが示された。また、インヒビター及び抗 rFIXFc 抗体は、いずれも認められなかった。これらの結果は、より長い投与間隔で使用できる血友病 B に対する治療法として rFIXFc の更なる開発を裏付けるものであり、第 3 相試験の開始用量は、第 1/2a 相試験から得られた PK データを元に設定された。

第 3 相試験の実施にあたり、各国の規制当局から得た助言を、有効性主要評価項目の選択、インヒビターのリスク評価、承認申請データとして必要な大手術の件数及び PK 評価などの治験デザインに反映した。また、FDA の助言に従い、インヒビター発生率の 95%信頼区間上限が 10.65%未満となるデータを得るに十分な被験者数及び曝露期間を設定した（第 1.13.2 項）。

第 1/2a 相試験と第 3 相試験から得られた PK データについては、結果を統合し、ポピュレーション PK 解析を行った。単回投与試験である第 1/2a 相試験では有効性データを収集していないため、有効性については統合解析を行っていない。また、安全性については、これら 2 試験の結果を統合しても安全性の推定精度及び感度の上昇は見られないと考えられたため、統合解析は行わず各試験の結果を個別に要約することとした。

これら臨床開発計画を通じた rFIXFc の PK、安全性及び有効性の包括的評価により、「血友病 B（先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症）患者における出血傾向の抑制」に対する rFIXFc の承認申請を裏付ける結果が得られた。

#### 1.4.2 本申請における臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1 - 2 に示した。前項に示した 2 つの完了した臨床試験を、本申請の評価資料として用いた。現在進行中の 2 試験（9HB01EXT 試験及び 9HB02PED 試験）から得られた安全性データを及び 12 歳未満の治療歴のある血友病 B 患者を対象とした進行中の海外臨床試験（9HB02PED 試験）から得られた PK データをいずれも参考資料として示した。本申請資料に用いた全ての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及びヘルシンキ宣言の下に実施した。

表 2.5.1 - 2 臨床データパッケージ

資料区分		日本人データを含む治験	海外で実施された治験
評価資料	薬物動態	単回投与	多施設共同、漸増投与法による単回投与、第 1/2a 相、オープン試験 (SYN-FIXFc-0007-01 試験)
		反復投与	多施設国際共同、4 群、第 3 相、オープン試験 (998HB102 試験)
	有効性		多施設国際共同、4 群、第 3 相、オープン試験 (998HB102 試験)
	安全性		多施設国際共同、4 群、第 3 相、オープン試験 (998HB102 試験)
参考資料	薬物動態 反復投与		12 歳未満の治療歴のある重症血友病 B 患者を対象とした多施設共同、オープン試験 (9HB02PED 試験) <sup>a</sup>
	安全性		多施設共同、非盲検、継続投与試験 (9HB01EXT 試験) <sup>b</sup> : 120 日安全性報告のみ

a 9HB02PED 試験 (現在進行中) では本剤の安全性及び有効性についても評価する (結果はまだ得られていない)

b 9HB01EXT 試験 (現在進行中) では本剤の有効性についても評価する (結果はまだ得られていない)

## 2. 生物薬剤学に関する概括評価

rFIXFc は、FIX に IgG1 を共有結合させた 1 分子で構成される。rFIXFc は、ヒト胎児由来腎細胞（以下、HEK-293）を利用して製造される。

rFIXFc の製造工程は、臨床試験の様々な段階のニーズに対応して変更が加えられ、第 1/2a 相試験（SYN-FIXFc-07-001 試験）では、■■■ L スケールの原薬を用いた凍結液製剤を使用した。第 3 相試験（998HB102 試験）では、薬剤供給のために、最初に ■■■ L スケールの原薬を用いて凍結乾燥製剤（以下、■■■ L 製剤）が製造され、その後、治験薬の必要性及び将来の FIXFc の市販を考慮して ■■■ L スケールの原薬を用いた凍結乾燥製剤（以下、■■■ L 製剤）を開発し、使用した。凍結液製剤と凍結乾燥製剤及び ■■■ L 製剤と ■■■ L 製剤との類似性は、物理化学的及び *in vitro* での生物学的評価並びに血友病 B マウス及びカニクイザルでの PK 評価により検証した。

第 3 相試験では、登録被験者 123 例中 121 例に市販予定の ■■■ L 製剤を投与した。■■■ L 製剤のみを投与した 2 例は、一般的な PK 解析及び有効性解析から除外した。安全性解析には、全 123 例のデータを使用した。

凝固一段法による活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、aPTT）で測定した FIX 活性は、臨床試験における FIX 製剤の PK/薬力学（以下、PD）評価の主要マーカーである。臨床試験での FIX 活性測定は、全自動血液凝固線溶測定装置（以下、MDA coagulation analyzer）を用いて、バリデートされた測定法で実施した。

また、血漿中 FIX 及び rFIXFc 濃度測定法もバリデートし、測定を行った。酵素免疫測定法（以下、ELISA）は FIX 及び rFIXFc 測定用に、イムノ PCR 法（免疫-ポリメラーゼ連鎖反応法）は rFIXFc 測定用に開発した。

免疫原性は次の 2 つの方法で測定した：① rFIXFc、ノナコグアルファ又は血漿由来 FIX のインヒビター定量のためのナイメゲン変法を用いたベセスダ測定、② 抗 rFIXFc 抗体定量のための電気化学発光測定法（以下、ECLA）。

### 3. 臨床薬理に関する概括評価

rFIXFc は、静脈内投与回数が少なく、効率的な定期補充療法レジメンのための長時間作用型遺伝子組換え FIX としてデザインした。また、rFIXFc は急性出血の補充療法及び周術期の補充療法（手術時の予防的投与）でも有用な薬剤である。

rFIXFc の PK 及び PD は、市販の FIX 製剤であるノナコグアルファよりも約 3~4 倍長いことがマウス（血友病 B のマウスを含む）、ラット、血友病 B イヌ及びヒト以外の霊長類の全ての動物種を対象とした非臨床試験で明らかになり、rFIXFc の PK の延長は、FcRn への作用に関連することが示された。rFIXFc の消失半減期の延長は、FcRn ノックアウトマウスでは認められず、FcRn 欠損マウスに FcRn 遺伝子を再導入すると再び消失半減期の延長が認められた [64]。

重症血友病 B 患者での rFIXFc の臨床薬理は、成人及び青年を対象とした 2 つの試験で広範に評価し、rFIXFc の PK 及び PD の特性を現在使用可能な FIX 製剤と比較検討できるようデザインした。rFIXFc の消失半減期の延長は、第 1/2a 相単回投与試験で示され、第 3 相反復投与試験で裏付けられた。第 1/2a 相試験では、12.5~100 IU/kg の用量範囲で、rFIXFc の PK の線形性が明らかになった。第 3 相試験では、Arm 1 の 22 例（逐次的 PK サブグループ）で、rFIXFc 及び対照薬であるノナコグアルファを 50 IU/kg 投与し、詳細な PK プロファイルが得られた。本試験は、逐次的デザインを用いたことにより rFIXFc とノナコグアルファの PK パラメータの被験者内比較が可能になった。さらに、Week 26 には逐次的 PK サブグループの評価可能例 21 例を対象に、rFIXFc の詳細な PK プロファイル（12 採取ポイント）を評価した。

残る全ての被験者でも 7~10 採取ポイントで検体を採取し、rFIXFc の PK プロファイル解析を行った。2 試験の PK データを併合してポピュレーション PK モデルで解析した結果、予測値は安定しており、頑健かつ正確であることが明らかになった。ポピュレーション PK モデルに基づくシミュレーションにより、急性出血の管理及び予防、定期補充療法及び周術期の補充療法に用いる推奨用法・用量が裏付けられた。シミュレーションにより得られた FIX 活性の経時的推移は、医師による投与レジメン及び用量調整の評価の一助となり得る。

小児（12 歳未満）の rFIXFc の臨床薬理は、rFIXFc の PK の特性を前治療 FIX 製剤と比較検討できるようデザインした実施中の小児の臨床試験において評価した。■■■■年 ■■月 ■■日にカットオフしたデータを 12 歳未満の小児被験者の中間 PK 解析のデータとした。カットオフ日までに、18 例の被験者から前治療 FIX 製剤及び rFIXFc の評価可能な PK データが得られた。6 歳未満の被験者では 5 例から完全な PK プロファイルが得られ、6 歳以上、12 歳未満の被験者では 13 例から完全な PK プロファイルが得られた。

中間 PK 解析では、PK 評価を行った全ての rFIXFc 投与被験者で、前治療 FIX 製剤に比べて消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）の延長及び CL の減少が見られた。12 歳未満の小児被験者では FIX 上昇値の減少及び CL の増加が見られ、これは、血液凝固因子の PK に対する年齢の影響として既に知られている所見と一致していた [39]。

### 3.1 rFIXFcのPK特性

rFIXFcのPKは、ヒト血漿検体中のrFIXFc、ノナコグアルファ及びヒトFIXに対してバリデートした、凝固一段法によるaPTT測定により血漿中FIX活性の経時的減少を測定した。

#### 3.1.1 凝固一段法によるaPTT測定

第3相試験で、成人及び青年のrFIXFc及びノナコグアルファのPKプロファイルを2コンパートメントモデルによって解析したところ、rFIXFcの消失相半減期（以下、 $t_{1/2\beta}$ ）の幾何平均値は82.12時間であり、ノナコグアルファの33.77時間よりも2.43倍長いことが確認された（ $p<0.001$ ）。また、消失半減期の延長に伴いrFIXFcの平均滞留時間（以下、MRT）はノナコグアルファに比べ2.39倍長く（ $p<0.001$ ）、その結果、rFIXFcの投与からFIX活性がベースライン+1 IU/dLに低下するまでの予測時間（以下、Time 1%）はノナコグアルファに比べて2.21倍に延長した（ $p<0.001$ ）。rFIXFcの用量正規化FIX活性-時間曲線下面積（以下、DNAUC）はノナコグアルファに比べて1.99倍高く（ $p<0.001$ ）、一方、rFIXFcのクリアランス（以下、CL）はノナコグアルファに比べて50%低かった（ $p<0.001$ ）。

rFIXFc及びノナコグアルファの主要なPKパラメータの比較を表2.5.3-1に示す。また、rFIXFc又はノナコグアルファを50 IU/kg単回投与したときのFIX活性の経時的推移（図2.5.3-1）では、循環血液中のFIX活性はrFIXFc投与時に延長していることが明らかになった。

表 2.5.3 - 1 rFIXFc及びノナコグアルファのPKパラメータ（998HB102試験）

PKパラメータ <sup>1</sup>	rFIXFc N=22	ノナコグアルファ N=22	rFIXFcの ノナコグアルファ に対する割合 N=22
$C_{max}$ (IU/dL) <sup>2</sup>	40.81 (33.60, 49.58)	43.08 (36.69, 50.59)	0.95 (0.81, 1.11)
DNAUC [(IU*h/dL)/(IU/kg)]	31.32 (27.88, 35.18)	15.77 (14.02, 17.74)	1.99 (1.82, 2.17)
$t_{1/2\alpha}$ (h)	5.03 (3.20, 7.89)	2.41 (1.62, 3.59)	2.09 (1.18, 3.68)
$t_{1/2\beta}$ (h)	82.12 (71.39, 94.46)	33.77 (29.13, 39.15)	2.43 (2.02, 2.92)
CL (mL/h/kg)	3.19 (2.84, 3.59)	6.34 (5.64, 7.13)	0.50 (0.46, 0.55)
MRT (h)	98.60 (88.16, 110.29)	41.19 (35.98, 47.15)	2.39 (2.12, 2.71)

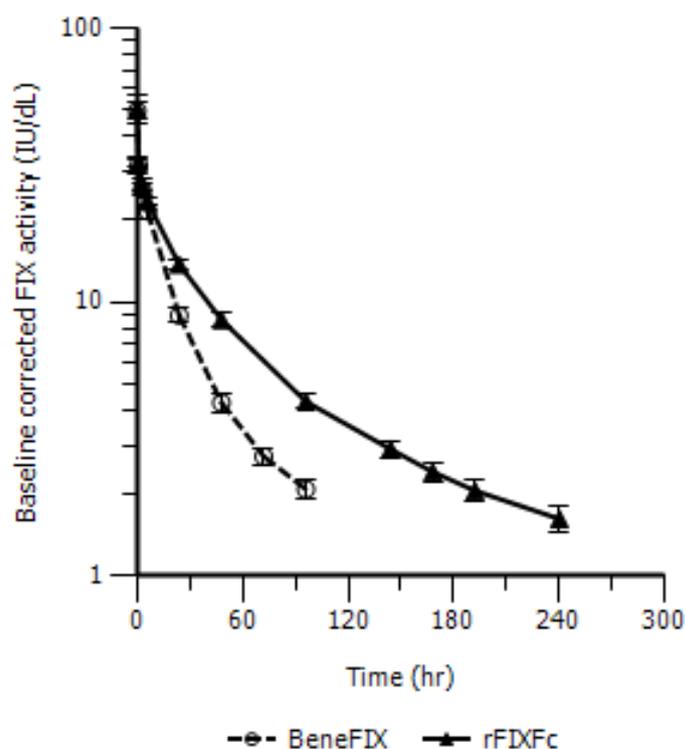
表 2.5.3 - 1 rFIXFc及びノナコグアルファのPKパラメータ (998HB102 試験) (続き)

PKパラメータ <sup>1</sup>	rFIXFc N=22	ノナコグアルファ N=22	rFIXFcの ノナコグアルファ に対する割合 N=22
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	314.8 (277.8, 356.8)	261.1 (222.9, 305.9)	1.21 (1.06, 1.38)
FIX 上昇値 [(IU/dL)/(IU/kg)]	0.92 (0.77, 1.10)	0.95 (0.81, 1.10)	0.97 (0.84, 1.12)

<sup>1</sup> PKパラメータは幾何平均値で示した (95%信頼区間)

<sup>2</sup> 50 IU/kg 投与後の C<sub>max</sub>

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 30]



出典：998HB102 試験 [治験総括報告書、付録 16.1.10.6 (PK 報告書) (第 5.3.5.2.1 項) Figure 1A]

図 2.5.3 - 1 ノナコグアルファ及びrFIXFcのベースライン値で補正した  
 FIX活性 (平均値±SD) の経時的推移 (998HB102 試験)

rFIXFcの K 値 (FIX 上昇値) は、ほぼ 1 IU/kg あたり 1 IU/dL (表 2.5.3 - 2) であったため、回収率に基づいた用量調整は不要であることが示唆された。rFIXFc の PK 推定値もポピュレーション PK モデルによる予測値で十分に裏付けられた (rFIXFc ポピュレーション PK 報告書、第 5.3.3.5 項)。

PK (消失半減期、FIX 上昇値など) 及び臨床反応は、被験者ごとにばらつきがあると考えられるため、予測される *in vivo* の FIX の最大増加量 (IU/dL 又は正常値の%表示) 又は必要な用量は

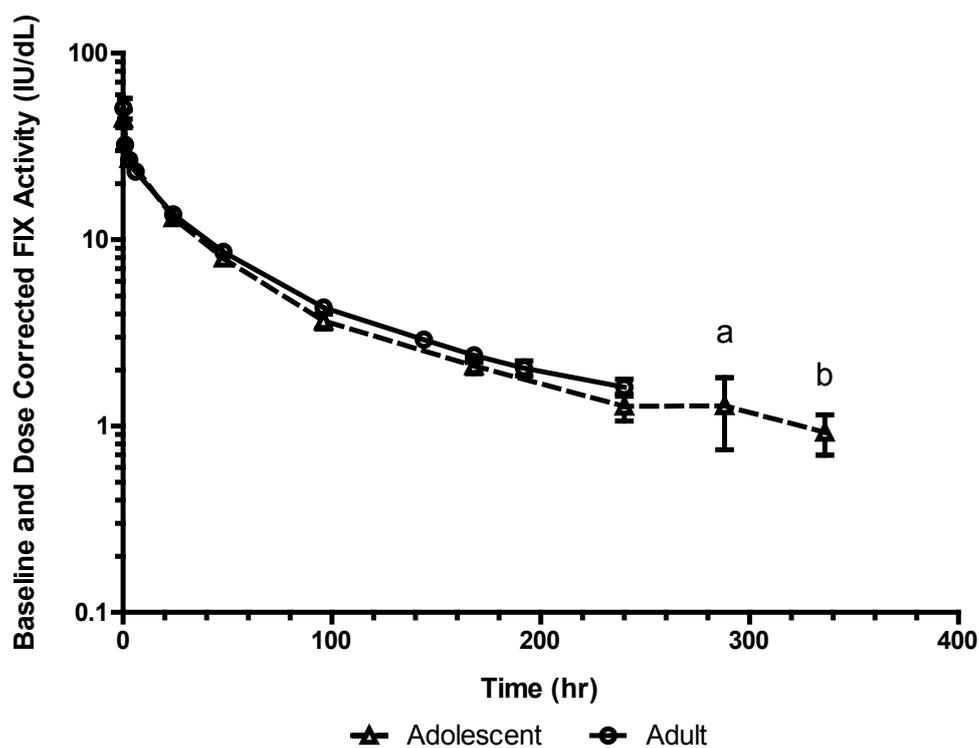
以下の式により推定することができる。

- $\text{IU/dL (又は正常値の\%)} = [\text{総用量 (IU) / 体重 (kg)}] \times \text{上昇値 [(IU/dL)/(IU/kg)]}$
- $\text{用量 (IU)} = \text{体重 (kg)} \times \text{目標 FIX 増加量 (IU/dL 又は正常値の\%)} \times \text{上昇値の逆数 [1/(IU/dL)/(IU/kg)]}$

長期間反復投与を行った個々の被験者では (Arm 1)、26 週間反復投与後の rFIXFc の PK プロファイルは安定していた (998HB102 試験、治験総括報告書、第 5.3.5.2.1 項、Table 31)。したがって、反復投与後の FIX 活性の経時的変化は初回投与の所見から予測可能であった。

青年被験者 11 例 (12~17 歳) から推定された PK パラメータは、逐次的 PK サブグループの成人被験者の推定値と同様であった (図 2.5.3 - 2、表 2.5.3 - 2)。

逐次的 PK サブグループは、rFIXFc の PK 特性を解析するようデザインされており、青年被験者を登録しなかった。さらに、ポピュレーション PK 解析では rFIXFc の PK のばらつきに対して年齢が統計学的に有意な影響を持たなかった (rFIXFc ポピュレーション PK 報告書、第 5.3.3.5 項)。したがって、12 歳以上の患者では年齢に基づく用量調整は不要であることが示唆された。



a: n=3 subjects, b: n=2 subjects

注) 100 IU/kg を投与した青年被験者の FIX 活性は 50 IU/kg に正規化した

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書、付録 16.1.10.6 (PK 報告書) (第 5.3.5.2.1 項) Figure 7A]

図 2.5.3 - 2 ベースライン値及び用量で補正したFIX活性 (平均値±SD) の経時的推移の成人被験者と青年被験者の比較 (998HB102 試験)

表 2.5.3 - 2 青年及び成人被験者のPKパラメータの比較 (998HB102 試験)

	FIX 上昇値 (IU/dL)/(IU/kg)	DNAUC (IU・h/dL)/(IU/kg)	$t_{1/2\beta}$ (h)	MRT (h)	CL (mL/h/kg)	$V_{ss}$ (mL/kg)
青年 N=11	0.893 ± 0.325	30.6 ± 7.08	94.3 ± 40.3	100 ± 28.2	3.46 ± 0.943	337 ± 91.6
成人 <sup>a</sup> N=22	1.015 ± 0.5965	32.3 ± 8.35	86.5 ± 32.17	102 ± 30.2	3.30 ± 0.937	327 ± 92.1

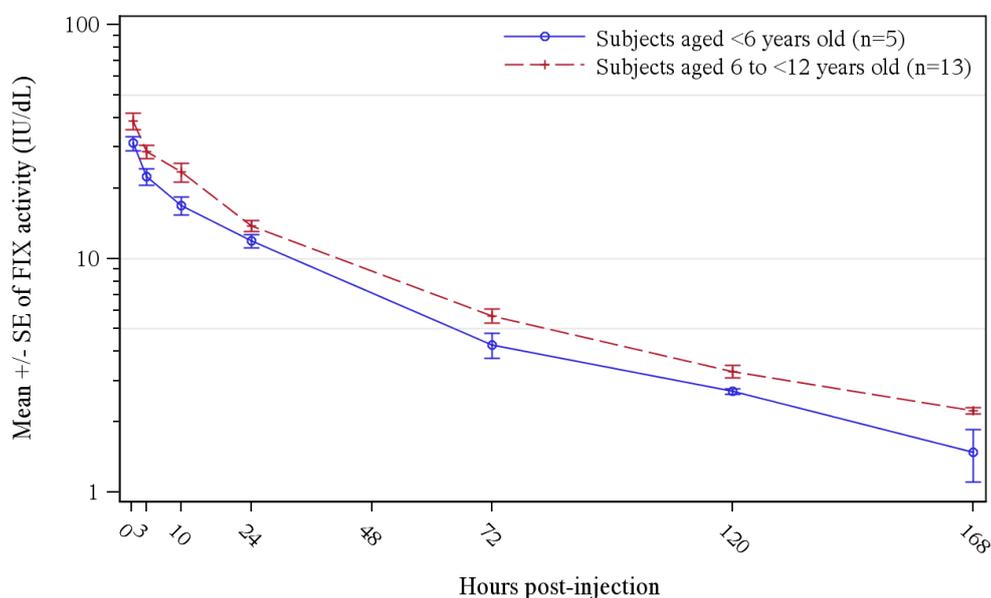
a ベースライン時の逐次的 PK サブグループ

注：表示は算術平均±SD

出典：第 2.7.2 項、臨床薬理試験、表 2.7.2- 11

治療歴を有する 12 歳未満の小児を対象に実施中の臨床試験で PK の中間解析を実施した。完全な PK プロファイルが得られた被験者の PK データ (aPTT 測定に基づく FIX 活性分析) を 2 つの年齢層別に図 2.5.3 - 3 及び表 2.5.3 - 3 に示す。平均値を示した全ての PK パラメータで算術平均値と幾何平均値は同様であった。また、rFIXFc と前治療 FIX 製剤の PK パラメータの比較では、全ての rFIXFc 投与被験者で前治療 FIX 製剤に比べて  $t_{1/2}$  の延長及び CL の低下が見られた。

rFIXFc と前治療 FIX 製剤の PK パラメータの比は  $t_{1/2}$  では 2.91~7.89 であり、CL では 0.29~0.77 であった (9HB02PED 試験、中間臨床薬理報告書、第 5.3.5.2.4 項、Section 5.4.4)。12 歳未満の小児被験者では、より年長の被験者に比べて FIX 上昇値の減少及び CL の増加が見られ、これは、血液凝固因子の PK に対する年齢の影響として既に知られている所見と一致していた [39]。



FIX 活性はベースラインの内因性 FIX 及び PK 測定前に投与した FIX の持越しによる調整を行わない実測値を示した。

出典：9HB02PED 試験 [中間臨床薬理報告書 (第 5.3.5.2.4 項) Figure 3]

図 2.5.3 - 3 FIX活性の推移：凝固一段法によるaPPT測定 (対数目盛) (9HB02PED試験)

表 2.5.3 - 3 rFIXFc投与後のFIX活性のPKパラメータ（算術平均±標準偏差）  
 凝固一段法／ノンコンパートメント解析（9HB02PED試験）

PKパラメータ	年齢層	
	6歳未満 (N = 5)	6歳以上 12歳未満 (N = 13)
FIX 上昇値 (IU/dL)/(IU/kg)	0.598 ± 0.0939	0.742 ± 0.217
DNAUC (IU·h/dL)/(IU/kg)	23.2 ± 3.69	29.4 ± 7.82
t <sub>1/2</sub> (h)	66.4 ± 21.3	72.2 ± 16.7
MRT (h)	80.5 ± 18.0	84.1 ± 15.7
CL (mL/h/kg)	4.41 ± 0.741	3.61 ± 0.907
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	349 ± 66.9	303 ± 86.4

出典：9HB02PED 試験 [中間臨床薬理報告書（第 5.3.5.2.4 項）Table 11 及び Table 12]

第 3 相試験に登録した日本人被験者 6 例の凝固一段法の測定結果に基づくベースライン時の rFIXFc の PK パラメータを外国人被験者（逐次的 PK サブグループの 20 例）と層別して NCA 解析を行った（表 2.5.3 - 4）。日本人被験者及び外国人被験者の血漿中 FIX 活性-時間曲線下面積（以下、AUC）、t<sub>1/2</sub>、CL、MRT、定常状態の分布容積（以下、V<sub>ss</sub>）及び FIX 上昇値には大きな違いは見られず、日本人被験者及び外国人被験者の PK パラメータは同様であった。

2.5 臨床に関する概括評価  
 オルプロリクス® 静注用

表 2.5.3 - 4 日本人被験者と外国人被験者のrFIXFcのPKパラメータ  
 凝固一段法／ノンコンパートメント解析 (998HB102 試験)

PKパラメータ	日本人被験者			外国人被験者		
	n(a)	rFIXFc PK の幾何平均値 (95%信頼区間)		n(b)	rFIXFc PK の幾何平均値 (95%信頼区間)	
DNAUC [(IU*h/dL)/(IU/kg)]	6	30.14	(23.55, 38.57)	20	32.25	(28.92, 35.98)
t <sub>1/2</sub> (時間)	6	79.37	(59.39, 106.08)	20	77.98	(69.68, 87.26)
CL (mL/h/kg)	6	3.318	(2.592, 4.247)	20	3.100	(2.779, 3.458)
MRT (時間)	6	83.46	(67.20, 103.66)	20	96.78	(86.48, 108.31)
V <sub>ss</sub> (mL/kg)	6	276.9	(221.6, 346.1)	20	300.1	(270.7, 332.6)
FIX 上昇値 [(IU/dL)/(IU/kg)]	6	0.9216	(0.7509, 1.1311)	20	0.9351	(0.7704, 1.1350)

注)

(a) 投与群に関わらずベースライン時の rFIXFc の PK プロファイルが評価可能な全ての日本人被験者を対象とした

(b) ベースライン時の rFIXFc の PK プロファイルが評価可能な全ての逐次的 PK サブグループの外国人被験者を対象とした

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版 (第 5.3.5.2.2 項) Table 4

### 3.1.2 ポピュレーションPK解析

定期補充療法、急性出血の補充療法及び周術期の補充療法に対する推奨用法・用量をシミュレーションし、裏付けを得る目的で、非線形混合効果モデリング（以下、NONMEM）を用いてポピュレーションPK解析を行い、血友病B患者におけるrFIXFcのPK特性を検討した。

ポピュレーションPKモデルは、第1/2a相試験及び第3相試験のベースラインのPKプロファイル（それぞれ12例及び123例）並びに第3相試験の反復投与後26週での経時的採血を実施した逐次的PKサブグループのPKプロファイル（21例）を含め、計1400のFIX活性測定データに基づき作成した。被験者の年齢は12～76歳、体重は45～186.7kgであった。実施中の小児の臨床試験の中間PKデータはポピュレーションPK解析に含めなかった。

rFIXFcの分布は、3コンパートメントモデルで検討した。ポピュレーションPKの推定値は、CLが2.39 dL/h、 $V_1$ （中央コンパートメントの分布容積）が71.4 dL、典型的な $V_{ss}$ が198.3 dLであった。全体的にみると、3コンパートメントポピュレーションPK解析によるrFIXFcのPKパラメータは、通常の2コンパートメントモデル解析の結果と類似しており、rFIXFcのPKに対する第3コンパートメントの影響はごくわずかであることが示唆された（rFIXFcポピュレーションPK報告書、第5.3.3.5項）。

rFIXFcのCL及び $V_1$ に対する個体間変動は、それぞれ17.7%及び21.7%と低く、個体内変動の原因となるランダム効果のばらつきは、CL及び $V_1$ でそれぞれ15.1%及び17.4%と更に低かった。比例誤差（以下、%CV）は10.6%であり、これはFIX活性測定に用いた凝固一段法（aPTT測定）の日間変動と同程度であった（rFIXFcポピュレーションPK報告書、第5.3.3.5項及び第2.7.1項）。これらの結果から、このポピュレーションPKモデル及び経験的ベイズ推定法は、個々の患者のPK反応の予測に利用できることが裏付けられた。

PKモデルで因子として保持されたものは体重のみであったが、CL及び $V_1$ の個体間変動はそれぞれわずか3.4%、2.5%であり、体重の影響はわずかであった（rFIXFcポピュレーションPK報告書、第5.3.3.5項）。

ポピュレーションPKモデルは、119例から約72週間以上にわたって得たPKモデル作成データには含まれない1027件のトラフ又はピーク時のFIX活性に対して適切な予測精度を持つことが明らかになった。FIX活性度が正常値の5%以下（目標トラフ値の範囲内）と低値の場合（観測回数：425回）、相対的予測誤差は-6.97%（95%信頼区間：-11.7%～-2.27%）であり、FIX活性が正常値の5%を上回り150%以下の場合（観測回数：643回）の相対予測誤差は、-0.794%（95%信頼区間：-2.08%、0.488%）であった（rFIXFcポピュレーションPK報告書、第5.3.3.5項）。わずかな過剰予測（12%未満）が臨床的に問題となる可能性はほとんどないと考えられる。

また、日本人及び外国人という人種がrFIXFcのPKパラメータに影響するか否かを検討するため、ポピュレーションPK解析を用いた（rFIXFcポピュレーションPK報告書、第5.3.3.5項）。その結果、第1/2a相試験及び第3相試験を含むポピュレーションPK解析の最終モデルである3コンパートメントモデルでは、人種は検討した5つのPKパラメータ（CL/ $V_1$ / $Q_2$ / $V_2$ / $V_3$ ）の有意な共変量ではなかった（ $P>0.05$ ）。

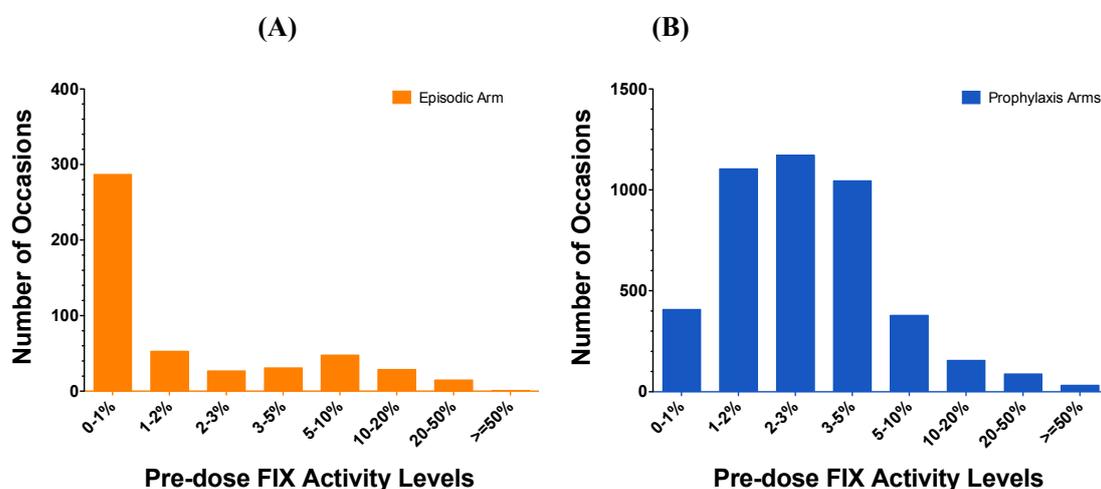
したがって、rFIXFc が日本人と外国人で異なる PK プロファイルを示すとは考えられなかった。

### 3.2 推奨用法・用量の評価

FIX 活性は有効性の代替マーカーと考えられるため、試験中の FIX 活性の分布を検討した。第 3 相試験の Arm 3（急性出血の補充療法群）の投与記録 491 件、及び Arm 1+Arm 2（定期補充療法群）の投与記録 4387 件に基づいて、バリデートされたポピュレーション PK モデルを利用して投与前の FIX 活性をシミュレーションした。

急性出血の補充療法群の投与前のシミュレーション FIX 活性の分布を図 2.5.3 - 4 (A) に示す。Arm 3 の rFIXFc の用量は、主として出血の治療に関連するため、投与前のシミュレーション FIX 活性は出血エピソードに近い時点の FIX 活性と考えられる。急性出血の補充療法群の場合、出血エピソードの大半は FIX 活性が 1%未満のときに発現した。

定期補充療法群の投与前のシミュレーション FIX 活性の分布を図 2.5.3 - 4 (B) に示す。Arm 1 及び Arm 2 の用量は、定期補充療法又は急性出血の補充療法に関連するため、シミュレーションのトラフ値は必ずしも出血エピソードと直接的に関連しているわけではない。ほとんどの場合、シミュレーションのトラフ値は 1%を上回る値で維持され、主に 1%~5%の範囲内に分布しており、これは、定期補充療法群に対する臨床的な処方として目標トラフ値を 1%~3%又はそれ以上とするという治験実施計画書の内容に合致していた。



出典：FIXFc ポピュレーション PK 報告書（第 5.3.3.5 項） Figure 24

図 2.5.3 - 4 (A) 急性出血の補充療法 (Arm 3) 及び (B) 定期補充療法 (Arm 1+Arm 2) における投与前のシミュレーション FIX 活性の分布

これらの結果は、定期補充療法では 1%を上回る目標トラフ値を維持すると出血リスクが軽減することを示しており、公表文献の内容と一致している [62]。

急性出血の補充療法での rFIXFc 50 IU/kg 及び 100 IU/kg 単回投与後、並びに 50 IU/kg の週 1 回投与及び 100 IU/kg の 10 日又は 14 日ごと投与の定常状態における FIX 活性の経時的推移につい

て 1000 例分のシミュレーションを行うためにポピュレーション PK モデルを利用した。さらに、第 3 相試験の周術期の補充療法の臨床経験に基づき、周術期に目標 FIX 活性を達成するための投与レジメンを作成するためにポピュレーション PK のシミュレーションを利用した。

推奨投与量は 12 歳を超える被験者におけるポピュレーション PK 解析に基づいている。血液凝固因子の PK に対する年齢の影響として既に知られている所見 [39] 及び実施中の小児の臨床試験（第 5.3.5.2.4 項）の中間 PK データから、12 歳未満の患者では投与量の調整が必要である可能性が考えられた。

### 3.2.1 急性出血の補充療法

第 3 相試験では、急性出血の補充療法の用量として約 50 IU/kg を用いた。PK データに基づく、この用量で治療ガイドライン [52、54、55] の推奨範囲内の FIX 活性が得られると考えられる。

出血の重症度及び臨床反応に応じて、用量調整や反復治療の必要性に関する臨床的判断を支援する目的で、rFIXFc 投与終了時及び最長 14 日後までの様々な時点の FIX 活性をシミュレーションした。1000 例分のシミュレーションを行った場合の FIX 活性の中央値及び患者集団の 90% が含まれる FIX 活性の範囲を表 2.5.3 - 5 に示した。

表 2.5.3 - 5 rFIXFc 50 IU/kg又は 100 IU/kg単回投与後のFIX活性の経時的推移予測

用量 (IU/kg)	投与直後	投与後 12 時間	投与後 24 時間 (Day 1)	投与後 36 時間	投与後 48 時間 (Day 2)	投与後 72 時間 (Day 3)	Day 5	Day 7	Day 10	Day 14
	中央値 [5 <sup>th</sup> , 95 <sup>th</sup> ] <sup>a</sup>									
50	50.8	21.1	14.8	10.9	8.5	5.6	3.1	1.9	1.1	0.6
	[30.4, 84.5]	[13.5, 33.6]	[9.8, 22.7]	[6.8, 17.1]	[5.1, 13.2]	[3.1, 9.3]	[1.4, 5.6]	[0.8, 3.7]	[0.3, 2.3]	[0, 1.4]
100	102.0	42.3	29.5	21.8	17.0	11.1	6.1	3.9	2.2	1.1
	[60.8, 169.0]	[26.8, 67.3]	[19.6, 45.5]	[13.7, 34.1]	[10.5, 26.6]	[6.2, 18.5]	[3.1, 11.0]	[1.8, 7.3]	[0.8, 4.6]	[0.1, 2.6]

a [5%値, 95%値] の FIX 活性を示す

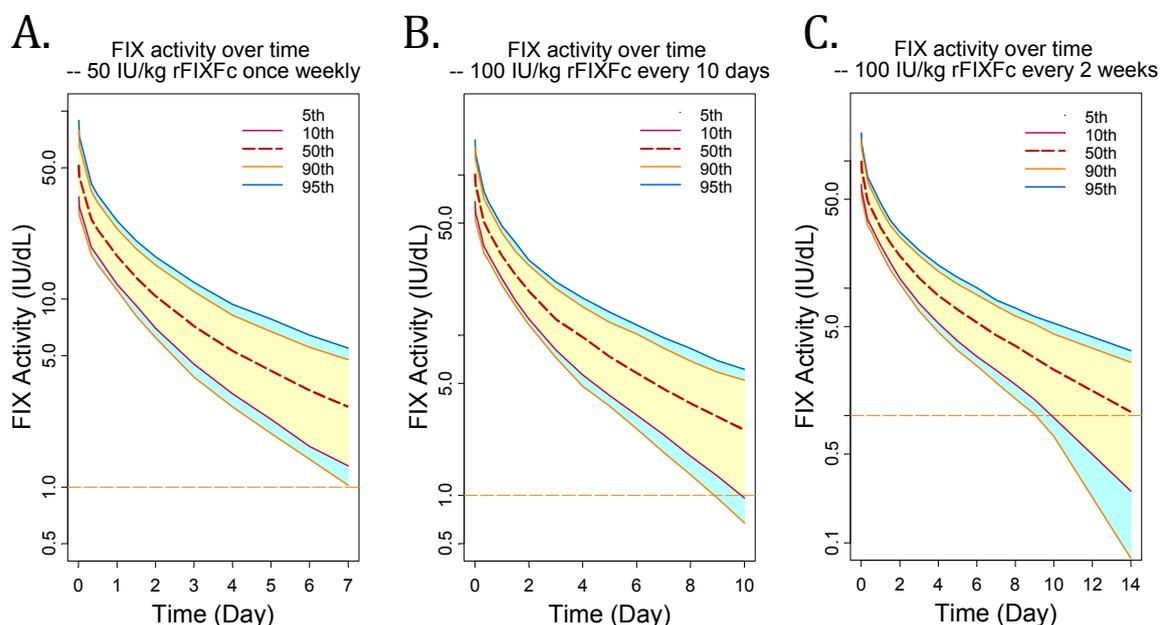
出典：FIXFc ポピュレーション PK 報告書（第 5.3.3.5 項）Table 28

### 3.2.2 定期補充療法

定期補充療法の臨床的有効性は、第 3 相試験の Arm 1（週 1 回定期補充療法：開始用量 50 IU/kg）及び Arm 2（1 回 100 IU/kg 投与による投与間隔調整補充療法、開始時投与間隔：10 日ごと）において、臨床的必要性に応じて目標トラフ値を、1%を上回るよう調整するという投与方法により実証された。

試験を 9 ヶ月以上継続した被験者における最後の 6 ヶ月間の用量の中央値は 40.7 IU/kg であり（Arm 1）、投与間隔の中央値は 13.8 日であった（Arm 2）。50 IU/kg の週 1 回投与及び 100 IU/kg の 10 日又は 14 日ごと投与による定期補充療法の定常状態における PK プロファイルについて

てポピュレーション PK モデルを用いて 1000 例分のシミュレーションを行った (図 2.5.3 - 5)。



注) : 水平方向の点線は FIX 活性が 1 IU/dL (1%) を示す

出典 : FIXFc ポピュレーション PK 報告書 (第 5.3.3.5 項) Figure 26、Figure 27 及び Figure 29

図 2.5.3 - 5 (A) 50 IU/kg、週 1 回投与、(B) 100 IU/kg、10 日ごとの投与及び  
 (C) 100 IU/kg、2 週ごとの投与における定常状態の FIX 活性の経時的推移のシミュレーション  
 [集団の 90% (5%~95%) が含まれる区間]

最大 FIX 活性 (以下、 $C_{max}$ ) は 3 種類の定期補充療法の投与レジメン全てで生理学的範囲内 ( $C_{max} < 150\%$ ) であると考えられた。また、50 IU/kg 週 1 回投与及び 100 IU/kg、10 日ごとの投与では患者集団の約 90%で、100 IU/kg、14 日ごとの投与では患者集団の約 50%でトラフ値が 1% 以上に維持されると考えられた (表 2.5.3 - 6)。

このように、50 IU/kg の週 1 回投与及び 100 IU/kg の 10~14 日ごと投与による定期補充療法は、臨床データ及びポピュレーション PK を用いたシミュレーションによって裏付けられた。

表 2.5.3 - 6 FIX活性をトラフ値 1%以上、 $C_{max}$  150%未満に維持できると予測された  
被験者の割合

	50 IU/kg、週 1 回投与	100 IU/kg、10 日ごと投与	100 IU/kg、14 日ごと投与
$C_{max} < 150\%$	100.0%	90.4%	90.6%
$C_{min} \geq 1\%$	95.4%	89.2%	52.8%

$C_{min}$  = トラフ値 FIX 活性

出典：FIXFc ポピュレーション PK 報告書（第 5.3.3.5 項）Table 24、Table 25 及び Table 26

3 種類の定期補充療法の投与レジメンの定常状態での FIX 活性の推定経時的変化を患者集団の中央値及び 5%値並びに 95%値を表 2.5.3 - 7 に示す。

表 2.5.3 - 7 定期補充療法の各投与レジメンの定常状態におけるFIX活性の経時的推移  
(シミュレーション)

用量	Day 1 <sup>a</sup> (IU/dL)	Day 3 (IU/dL)	Day 5 (IU/dL)	Day 7 (IU/dL)	Day 10 (IU/dL)	Day 14 (IU/dL)
	中央値 [5 <sup>th</sup> , 95 <sup>th</sup> ] <sup>b</sup>					
50 IU/kg 週 1 回投与	16.9 [11.2, 26.1]	7.2 [3.85, 12.3]	4.16 [1.93, 7.83]	2.67 [1.02, 5.49]	N/A	N/A
100 IU/kg 10 日ごと投与	31.2 [20.5, 47.9]	12.6 [7.26, 21.5]	7.32 [3.60, 13.9]	4.62 [1.86, 9.63]	2.56 [0.673, 6.13]	N/A
100 IU/kg 14 日ごと投与	30.0 [19.6, 46.7]	12.0 [6.62, 19.9]	6.78 [3.24, 12.2]	4.28 [1.82, 8.06]	2.29 [0.688, 5.33]	1.07 [0.0758, 3.23]

a 投与後 24 時間又は Day 1 終了時

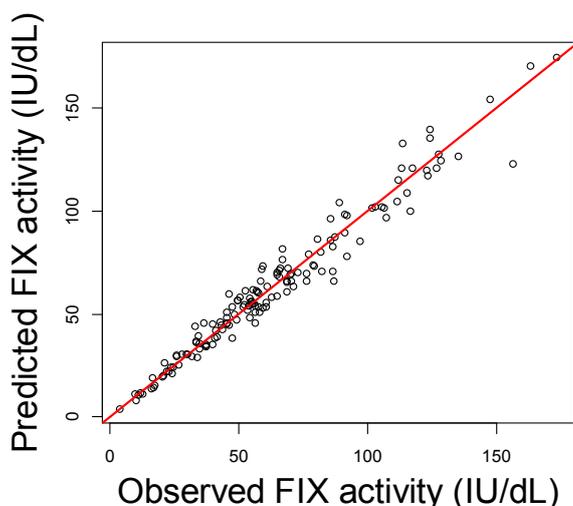
b [5%値, 95%値] の FIX 活性を示す

N/A=該当せず

出典：FIXFc ポピュレーション PK 報告書（第 5.3.3.5 項）Table 27

### 3.2.3 周術期の補充療法

第 3 相試験では、被験者 12 例が 14 件の大手術を受け、これらの被験者に加え小手術を受けた 13 例のうち 2 例でも周術期に FIX 活性を測定した。これら 14 例の周術期の補充療法の投与レジメン及び投与間隔は様々であった。しかし、経験的ベイズ推定による術前 PK パラメータ及び全投与記録に基づくポピュレーション PK の予測値は、rFIXFc の術前投与後 21 日間の FIX 活性とおおむね良好な相関関係 ( $R^2=0.96$ ,  $p<0.001$ ) を示した (図 2.5.3 - 6)。また、個々の被験者レベル及び周術期の補充療法の時間的経過に対する FIX 活性の大半の測定値はポピュレーション PK モデルによって良好に予測できた (FIXFc ポピュレーション PK 報告書、第 5.3.3.5 項)。



$$R^2=0.9586; p<0.001$$

出典：FIXFc ポピュレーション PK 報告書（第 5.3.3.5 項）Figure 32

図 2.5.3 - 6 ポピュレーション PK による予測値と周術期の実測値の比較  
(998HB102 試験；n=14)

周術期に測定された FIX 活性は、被験者の術前ベースラインの PK 特性に基づくポピュレーション PK 解析による予測値とおおむね一致していたことから、第 3 相試験で検討した外科治療は rFIXFc の PK 特性に大きく影響しないことが明らかになった。したがって、周術期の補充療法の一般的な投与ガイダンスを用いて WFH ガイドラインで推奨される目標 FIX 活性を達成することは可能であることが裏付けられた。

投与レジメンの見本を表 2.5.3 - 8 に示す。表 2.5.3 - 8 では、術前に 100 IU/kg を投与し、その 8 時間後に 80 IU/kg を投与し、術後 3 日間は 80 IU/kg/日投与を行えば、トラフ値の中央値が 40～60 IU/dL に維持されることを示唆している。その後、用法・用量を 70 IU/kg、隔日投与に漸減すると、トラフ値の中央値は約 20～40 IU/dL になると考えられる。

表 2.5.3 - 8 周術期の補充療法のための推奨投与レジメンの見本

投与日 <sup>a</sup>	投与時期 (h)	用量 (IU/kg)	トラフ値の中央値 [5 <sup>th</sup> , 95 <sup>th</sup> ] <sup>b</sup> (IU/dL)
0	0	100	該当せず
0	8	80	47.3 [30.7, 73.5]
1	24	80	58.5 [38.6, 89.2]
2	48	80	55.3 [36.4, 85.1]
3	72	80	57.5 [38.0, 88.6]
5	120	70	39.8 [25.0, 66.4]
7	168	70	33.5 [20.6, 55.4]
9	216	70	31.0 [18.9, 50.4]
11	264	70	29.7 [18.6, 50.0]
13	312	70	29.3 [17.2, 47.8]

<sup>a</sup> Day 0=手術日

<sup>b</sup> [5%値, 95%値] の FIX 活性を示す

出典：FIXFc ポピュレーション PK 報告書（第 5.3.3.5 項）Table 32

### 3.3 結論

rFIXFc の成人及び青年における臨床薬理は第 1/2a 相試験及び第 3 相試験で十分に解析された。rFIXFc の PK プロファイルはノナコグアルファに比べ改善されていることが、通常の PK 解析及びポピュレーション PK 解析によって確認された。

rFIXFc の PK の延長は、有効性の持続期間の延長をもたらし、定期補充療法では、rFIXFc の約 50 IU/kg 週 1 回投与又は 100 IU/kg、約 2 週ごとの投与により、FIX 活性のトラフ値はほぼ 1%を上回った濃度に維持され、おおむね 1%~5%の範囲に分布することが明らかになった。急性出血の補充療法では、ほとんどの出血エピソードは FIX 活性が 1%未満のときに発現していた。

周術期の補充療法のデータを分析した結果、第 3 相試験で検討した外科治療は、rFIXFc の PK 特性に大きく影響しないことが示された。このことから、WFH ガイドラインで周術期の補充療法に推奨される目標 FIX 活性度を達成するためにポピュレーション PK シミュレーションを用いて一般的な投与ガイダンスを作成できることが裏付けられた。

ポピュレーション PK による FIX 活性の経時的推移のシミュレーションは、急性出血の補充療法、定期補充療法及び周術期の補充療法により患者を治療している臨床医のためのガイダンスの作成に利用できると考えられる。

12 歳未満の治療歴のある患者を対象とした小児の臨床試験の中間 PK 解析では、全ての rFIXFc 投与被験者で、前治療 FIX 製剤に比べて  $t_{1/2}$  の延長及び CL の減少が見られた。また、血液凝固因子の PK に対する年齢の影響として既に知られている所見と同様 [39]、12 歳未満の小児患者で FIX 上昇値の低下及び CL の増加が見られた。12 歳未満の小児に投与する場合には、これらの相違を考慮すべきであると考えられた。

日本人と外国人の PK プロファイルは同様であると考えられた。このことは、第 3 相試験に参加した 6 例の日本人被験者及び外国人被験者（逐次的 PK サブグループの 20 例）の通常の PK 解

析により得られた PK パラメータにより裏付けられた。日本人被験者及び外国人被験者の間で AUC、 $t_{1/2}$ 、CL、MRT、 $V_{ss}$  及び FIX 上昇値に大きな違いは見られなかった。

また、ポピュレーション PK モデルを用いて人種の違いによる rFIXFc の PK プロファイルへの影響を検討したところ、日本人及び外国人という人種の違いは rFIXFc の PK の有意な共変量ではなかった。このことから、日本人と外国人の PK 特性は同様であると考えられた。

## 4. 有効性の概括評価

rFIXFc は、血友病 B 患者に対する定期補充療法として出血のコントロール及び予防において有効性が認められ、また周術期管理（外科的予防）においても有効な薬剤である。これらのことは、第 3 相試験の臨床有効性データにより確認され、さらに、第 3 相試験並びに第 1/2a 相試験で得られた包括的な薬物動態データによって裏付けられた。

本概括評価では、rFIXFc の第 3 相試験から得られた有効性に関する考察を述べる。本治験の有効性に関する詳細結果は治験総括報告書（998HB102 試験治験総括報告書）に示した。

### 4.1 治験デザイン

第 3 相試験（998HB102 試験）は国際共同、多施設共同、非盲検試験であり、rFIXFc におけるインヒビター発生率をはじめとする本剤の安全性の評価、第 1/2a 相で得られた PK 所見に対する確認、急性出血の補充療法（急性出血時の止血管理と予防）、定期的補充療法及び周術期の補充療法（周術期管理）での有効性の検証を目的に計画された。本治験では、規制当局のガイダンス [65] に従い、新規医薬品に対するインヒビター発生の初期評価対象群として最も適切な患者群と考えられている治療歴のある患者（PTP）を組み入れた。本治験では 4 つの投与群を設定した。Arm 1 は、週 1 回の固定間隔による定期補充療法群であり、治験期間中トラフ濃度がベースラインより 1%~3%上回る、又は臨床徴候に応じてそれ以上を維持できるように、初回用量 50 IU/kg を調整した。Arm 2 は、個別に投与間隔を調整する定期補充療法群であり、被験者個別に投与間隔を調整する投与方法で、初回は 100 IU/kg を 10 日間隔で投与し、トラフ濃度がベースラインを 1%~3%上回る、又は臨床徴候に応じてそれ以上を維持できるように、投与間隔を調整した。Arm 3 は急性出血の補充療法群であり、血友病医療のガイドライン [52、54、55] に基づいて、急性出血の補充療法で推奨される用量の範囲を選択した。Arm 4 は、周術期の補充療法群であり、FIX 投与が必要な大手術を予定している患者であれば、新規又は他の投与群からの移行を問わず組み入れた。

疾患の重症度、有効な治療法の有無、急性出血エピソードが発症した場合のプラセボ治療による致命的な結果の可能性に基づいた倫理的な検討により、血友病を対象とした盲検化プラセボ対照試験は行わなかった。また本治験では無作為化は行わず、治験登録時に前治療として定期補充療法を実施していた被験者は、治験責任医師と協議した後、Arm 1 又は 2（定期補充療法群）に割り付けられ、前治療として出血時の FIX 投与を行っていた被験者は Arm 1、2 又は 3（急性出血の補充療法群）に割り付けられた。rFIXFc の臨床開発計画では、出血を予防できるように用量及び投与間隔を調整しなければならないこと、盲検化試験を実施できないということから、必然的に非盲検化試験を行うこととなったが、バイアスをコントロールするため、治験依頼者による集計データの閲覧は制限した。被験者の安全性を保証するため、治験管理チームの担当者メンバーに対してのみ、被験者単位のデータの閲覧を可能とした。

本項 第 1.3.2 章で述べたとおり、定期補充療法は、その実施により臨床転帰の改善が見られ

ており、多くの地域で標準的な治療とされている [34, 59]。しかしながら、1 週間に何度も投与を行うことを患者が望まない又はこのような頻回投与が出来ないことにより、未だに多くの患者が急性出血の補充療法による治療を受けている。定期補充療法を受けてきた被験者を急性出血の補充療法群に無作為に割り付けることは非倫理的であることから、被験者が受ける補充療法が治験前の補充療法と同一となるように、又はより優れている補充療法群に割り付けられるように、本治験を計画した。さらに、非無作為割付けではあったが、内因性 FIX 活性レベル 2%以下、治験前 12 週間以内の出血エピソード回数又は FIX による治療歴などの適格基準で、全投与群の被験者のベースライン時の疾患の重症度が同程度となるよう計画した。また、重症の血友病 B であることを確認するために、治験前に急性出血の補充療法を受けていた全ての被験者に対し、過去 52 週間内に 8 回以上出血がある者とした。

治験デザインでほかに考慮すべき事項として、インヒビター発生率を評価するために必要な最低 50 日の曝露期間 (ED) が達成できるよう、常用量を投与する被験者の比較的大きなコホートが必要であった。Arm 1 の被験者はインヒビター発生率の評価に必要な曝露日数 50 日を達成する可能性が高かったことから、より多くの被験者をこの投与群に組み入れた。95%信頼区間の上限値によって rFIXFc 投与時のインヒビター発生率が許容できることを確認するために、53 例以上の被験者が曝露期間 50 日に到達するまで本治験を継続した。

周術期の補充療法での rFIXFc の有効性については、外科医による止血の評価や手術中の失血などの記述データを収集し、Arm 4 で評価した。この評価での対照群はないが、重症血友病の自然な経過を考えると、効果的な FIX の投与がない場合には、被験者が大手術時に出血多量を引き起こすと考えられる。

## 4.2 第 3 相試験の用量設定根拠

本治験で設定した 4 投与群で用いた用量及び投与間隔は、第 1/2a 相試験で得られた FIX 上昇値及び FIX 活性がベースライン値を 1%上回った持続時間に基づいて選択した [37]。第 1/2a 相試験で得られた FIX 上昇値の平均値は 0.93 (IU /dL)/(IU/kg)であったことから、血友病 B 患者に対する出血時の治療で一般的に推奨される FIX 製剤の用量を用いてもよいことが示された [52]。第 1/2a 相試験の PK データのモデル解析に基づくと、本剤 50 IU/kg を静脈内投与した場合、投与後 7 日 (投与後 168 時間) の FIX 活性の平均値及び中央値は、ベースラインよりもそれぞれ 2.47% 及び 2.10%高くなると予測された。さらに、約 80%の被験者で、投与 7 日後の FIX 活性がベースラインよりも 1%高い値を示すと推定された。このことから、Arm 1 の初回用量を、50 IU/kg の週 1 回投与とした。同様に、本剤 100 IU/kg を静脈内投与した場合、FIX 活性が 1%を上回る値を維持できる期間の平均値は 12.3 日と推定され、Arm 2 の用量 100 IU/kg での最初の投与間隔を 10 日間とした。

## 4.3 有効性評価項目

血友病患者を対象とした臨床試験では、有効性評価が主観的となることは避けられないことで

ある。ほとんどの場合、出血エピソードの直接的な評価は不可能であり、出血を示唆する症状に関する患者からの報告に依存せざるを得ない。第 3 相試験で用いた有効性評価項目は、1) 急性出血の補充療法（急性出血時の止血管理と予防）時、2) 定期的補充療法時、3) 周術期の補充療法（周術期管理）時といった 3 つの重要な状況下での rFIXFc の止血管理能力を評価する目的で設定した。設定した評価項目は、血友病患者を対象とした臨床試験で一般的に用いられている指標であり、規制当局のガイダンスにも合致している。有効性の主要及び副次評価項目は、治験実施計画書に事前に規定した。

止血管理に関する有効性評価は、投与群に関わらず治験期間中に出血が見られた全ての被験者を対象に実施した。血友病患者における出血エピソードに対する治療は、一般的に出血症状が消失するまで行われ、止血管理できない場合は、補充療法が追加される。したがって、止血管理に必要となった投与回数は、rFIXFc の止血管理に対する有効性を評価するための定量的な評価指標となり得る。2 回以上の投与を要する出血エピソードが増加する可能性があることから、関節出血エピソードに対しては必ず追加投与を実施するという治療法も出てきている。止血管理に対する有効性の評価指標として、投与回数は最も客観的な指標ではあるが、本治験では反応評価も更に実施した。反応評価は、血友病患者での治療有効性の評価において最も確立され、頻繁に使用されている指標である [65]。本評価では、被験者が、任意の時点で、治療効果を「none」、「moderate」、「good」、「excellent」の 4 ポイントスケールに基づいて評価する。第 3 相試験では、被験者及び医師に対して各スケールの定義に関するガイダンスを提供し、投与から 8~12 時間後に反応評価を行うよう依頼した。出血エピソードの治療の遅れは治療に対する反応性の低下につながると考えられるため、症状発現から治療開始までが 8 時間未満であったエピソードと 8 時間以上であったエピソードでの rFIXFc に対する反応評価も実施した。

出血エピソードを予防又は軽減する目的で定期的に FIX 製剤を投与する方法を定期補充療法とした。第 3 相試験では年間出血エピソード回数を、rFIXFc を用いた定期補充療法時の有効性評価項目とした。出血エピソード回数は、自然出血、外傷性出血又は種類不明に関わらず、発現した全ての出血エピソードに基づき算出した。各投与群の年間出血エピソード回数は、この種のデータ解析によく用いられるモデルである負の二項回帰モデルにより推定し、週 1 回定期補充療法群（Arm 1）と急性出血の補充療法群（Arm 3）、個別間隔定期補充療法群（Arm 2）と急性出血の補充療法群（Arm 3）の間で比較検討した。多重検定による偽陽性率を考慮し、Arm 1 と Arm 3 の比較結果が有意水準 5%で統計的に有意であった場合のみ、Arm 2 と Arm 3 の年間出血エピソード回数の比較を行うこととした。その他の評価項目として、年間自然出血エピソード回数及び年間出血（関節）エピソードの回数を評価した。

出血エピソードの記録に関する診療上のばらつきを抑えるため、本治験では新たな出血エピソードの定義に、欧州小児科血友病ネットワーク（PEDNET）が推奨する取り決めに採用した [67]。1 回の出血エピソードを最初の出血兆候から当該出血エピソードに対する最終投与後 72 時間までと定義し、同じ部位に発現した出血エピソードを 1 回の出血エピソードとみなした。直近の投与から 72 時間超経過した出血エピソードを治療するための投与は、同一部位で新たに発現した出血エピソードに対する最初の投与とした。感度分析の結果、全ての出血エピソードに基づいて解析した場合でも同程度の減少率となることが示され、本取扱いが主要有効性解析に対し

て影響を与えないことが確認された。

また、主要有効性解析により得られた結果を裏付けるための追加解析（急性出血の補充療法群に組み入れられた被験者のみを対象とした解析など）を実施した。年間出血エピソード回数の有意な減少は投与群選択時のバイアス（過去の年間出血エピソード回数が少ない被験者がより多く定期補充療法群に組み入れられたこと）に起因するものではないことが、いずれの解析によっても確認された。

手術時に十分に止血するためには、効果的な FIX 製剤の予防投与が必要となる。手術を実施した Arm 4 の被験者については、有効性を、止血効果及び術中の失血に関する治験責任医師による評価により評価した。

主要臨床試験である第 3 相試験では、非盲検試験という制約内で全般的な有効性の結論が妥当であること及び本治験が血友病患者を対象とした試験に関する規制当局のガイドラインの要件を満たし、治験開始前に規制当局より得た助言に従ったことを保証するために適切な対応を図った。全体として、本治験で設定した評価項目及び用いた統計学的手法は妥当なものであり、適切にデザインされた試験であった。

#### 4.4 試験対象集団

第 3 相試験では、対象患者が重症血友病を有する PTP を代表する患者集団となるように、組入れ基準が設定された。被験者は、FIX 活性が 2%以下であることがベースライン時検査により確認された又は診療録に記録されている患者で、過去 12 週間以内に出血イベントが認められた又は FIX 製剤投与が投与された患者とした。一般的に重症血友病 B には FIX 活性が 1%未満の被験者が分類される一方で、本治験では組み入れられる被験者が全て表現型として重症患者であることを裏付ける出血イベントの既往歴を有することを選択基準に規定した。これは、過去に定期補充療法を受けていた患者など、過去の治療法によっては重症の血友病 B 患者であってもベースライン時の FIX 活性が 1%を上回る場合があるためである。さらに、曝露日数が 100 日以上現在の利用可能な治療法による治療歴がある患者を対象とし、インヒビター発生率が知られている患者集団でインヒビター発生のリスクを、評価できるようにした。

第 3 相試験では、17 カ国 50 施設から合計 123 例の被験者が登録された。これら 17 カ国は、地理的条件に基づいて欧州、北米及びその他の 3 つの地域に分類され、日本はその他の地域に分類された。これら 3 つの地域分類はいずれもそれぞれの人種集団を反映しており、rFIXFc の有効性を世界規模で一般化して検討することが可能となった。被験者組入れ基準は、年齢範囲及び肝疾患や HIV 感染などの合併症の観点からも、血友病 B 患者を代表する集団となるように設定した。第 3 相試験では 12~17 歳の被験者が 11 例登録され、これら青年期の患者集団での有効性、PK 及び安全性の評価が可能となった。

本治験は非無作為割付デザインであったが、出血率に影響を及ぼすことが知られている患者の背景因子（年齢、前治療レジメンなど）に関しては、Arm 1、Arm 2 及び Arm 3 の 3 投与群間でおおむねバランスが取れていた。本治験では、前治療として定期補充療法を受けていた被験者と急性出血の補充療法を受けていた被験者の両方を登録した。前治療として急性出血の補充療法を

受けていた被験者の割合は、Arm 1 と Arm 2 の 2 つの定期補充療法群で同様であった（それぞれ 46.8%、48.3%）。治験デザインに基づき、急性出血の補充療法群（Arm 3）に登録された被験者は全て、前治療として急性出血の補充療法を受けていた被験者であった。標的関節を有する被験者の割合は、Arm 1（57.1%）及び Arm 3（51.9%）と比較して Arm 2（27.6%）で低かった。これら 3 つの投与群では、ほとんどの被験者がベースライン時の FIX 活性が 1%未満であった。FIX 活性が 1%未満の被験者の割合は、急性出血の補充療法でより高かったが（Arm 1：79.4%、Arm 2：75.9%、Arm 3：96.3%）、これは Arm 3 には前治療として急性出血の補充療法を実施していた被験者のみが登録されたことから、前治療の影響がウォッシュアウトによって、より完全に排除されたためと考えられた。また、急性出血の補充療法群（Arm 3）に組み入れられた被験者での治験前の年間出血エピソード回数は、定期補充療法群（Arm 1 及び Arm 2）に組み入れられた被験者のうち前治療が急性出血の補充療法であった被験者と比較して低かった。このように過去 1 年間の出血回数からは、急性出血の補充療法群の被験者の表現型が、ほかの投与群と比較してより重症であることは示唆されなかった（表 2.5.4 - 1）。なお、治験前 12 ヶ月の年間出血エピソード回数は日本人被験者が日本人以外の被験者に比べ多かった〔日本人被験者：27.0 回（中央値）、治験全体：12.0 回（中央値）〕。

表 2.5.4 - 1 治験前 12 ヶ月間の出血エピソード回数

治験前 FIX 投与 レジメン	Arm 1 (N=63)		Arm 2 (N=29)		Arm 3 (N=27)	
	n	中央値	n	中央値	n	中央値
定期補充療法	32	2.5	11	2.0	0	--
急性出血の補充療法	27	23.0	12	25.0	27	18.0

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 51]

## 4.5 rFIXFcの有効性

### 4.5.1 止血管理に関する効果

第 3 相試験により、rFIXFc の出血エピソードのコントロールに対する有効性が示された。全体で 636 件の出血エピソードが記録され、頑健な有効性判定が可能となった。予測されたとおり、出血エピソードの大部分（402 件）は急性出血の補充療法群で認められており、これら急性出血の補充療法群で見られた出血の多くは（275 件）は自然出血であった。有効性評価においては、出血エピソードのコントロールに必要となった FIX の投与回数が重要な指標であるが、第 3 相試験では、90.4%の出血エピソードが 1 回の rFIXFc 投与でコントロールされ、ほとんど全てのエピソード（97.3%）が 1 回又は 2 回の投与でコントロールされた。近年、出血エピソードに対して必ず追加投与を行う手法が取られるようになってきているにも関わらず、このように 1 回の投与でコントロールされた出血エピソードの割合は高かった。同様の有効性は、投与群別、被験者単位、自然出血及び外傷性出血別、出血発現から 8 時間を超えて治療が行われた被験者集団、のいずれかで評価した場合でも認められた。同様に日本人被験者 6 例で発現した出血エピソードは計 24 件

であり、このうち 87.5% (21 件) は 1 回の rFIXFc 投与でコントロールされ、1 回又は 2 回の投与でコントロールされた出血エピソードは 95.8% (23 件) であった。

1 回の投与でコントロールされた出血エピソードの割合は、既存の治療薬で報告されている割合より高い (表 2.5.1 - 1) が、これは rFIXFc がより長い消失半減期を有することに起因したものと考えられる。

止血管理に関する rFIXFc の有効性は、更に rFIXFc 投与時の被験者による反応評価によって裏付けられた。第 3 相試験で用いた反応評価で用いた「excellent」、「good」、「moderate」のスケールの定義は次のとおりである。

- excellent : 投与後約 8 時間以内に、急速な痛みの消失及び/又は出血徴候の改善を認める
- good : 投与後約 8 時間以内に、明らかな痛みの消失及び/又は出血徴候の改善を認めるが、完全消失のためには 24~48 時間後に 2 回以上の投与を必要とする可能性がある
- moderate : 投与後約 8 時間以内に、ある程度の又は僅かな治療効果を認め、2 回以上の投与が必要なもの

本試験では、計 690 回の投与に対する反応評価を得た。被験者による反応評価の結果、82.0% の投与が「excellent」又は「good」と評価された。出血エピソードに対する 1 回目の投与後の評価でも、「excellent」又は「good」と評価された投与は 83.7%と同様の割合であった。これらの結果は出血発現から 8 時間を超えて治療が行われた被験者集団でも類似しており、出血エピソードのコントロールに必要となった投与回数の解析結果と一致する結果が得られた。1 回目の投与に対する反応評価が得られた日本人被験者 (6 例) では、61.9% (13/21 件) が「excellent」又は「good」であった。

被験者には、投与後 8~12 時間 (多くの場合、追加投与の必要性を被験者が判断する前) に本反応評価を記入するように依頼したが、この評価手順のため、1 回の投与でコントロール可能であった被験者の評価のうち幾つかが、「moderate」の評価となった可能性がある。1 回の投与でコントロールされた出血エピソードが多数であったことのほか、これらの反応評価データにより、止血管理に関する rFIXFc の頑健な有効性を裏付ける結果が得られた。

止血に要した 1 回あたりの投与量の中央値は 46.07 IU/kg であり、これは投与群間で同様であった。出血エピソード 1 件あたりの総投与量も同程度 (46.99 IU/kg) であり、2 回以上の投与が必要となった出血エピソード回数が少なかったとの結果と一致した。また、出血エピソードの治療に要した投与量は、自然出血と外傷性出血のいずれに対しても同様であった。これらの投与量は、有効な治療で期待される予測値と一致しており、公表されている提言において目標とされている投与量の範囲内である [52、54、55]。2 回以上の投与を必要とした出血エピソードを有した被験者では 1 回目と 2 回目の投与の間隔の中央値が 45.0 時間であり、追加投与まで約 2 日の間があったことが示された。

rFIXFc による止血管理に関するデータの要約を表 2.5.4 - 2 に示す。

表 2.5.4 - 2 止血管理の要約 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)

	被験者数 N=119
総出血エピソード回数	636
出血エピソード治療の総投与回数	714
止血に要した投与回数 <sup>a</sup>	
1回	575 (90.4%)
2回	44 (6.9%)
3回以上	17 (2.7%)
1回目の投与に対する反応 <sup>b</sup>	
Excellent 又は Good	513 (83.7%)
Excellent	222 (36.2%)
Good	291 (47.5%)
Moderate	90 (14.7%)
No response	10 (1.6%)
出血エピソード治療での rFIXFc の 1回投与量 (IU/kg) <sup>c</sup>	
自然出血	42.53 (30.30, 53.76)
外傷性出血	51.15 (35.09, 68.03)
出血エピソード治療での rFIXFc 総投与量 (IU/kg) <sup>c</sup>	
自然出血	45.45 (31.75, 55.56)
外傷性出血	52.25 (37.88, 74.35)

a パーセンテージは出血エピソード回数を基に算出した

b パーセンテージは1回目の投与に対する反応評価が得られた出血エピソード回数を基に算出した

c 要約統計量：中央値 (第1四分位点, 第3四分位点)

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 23、Table 25 及び Table 106]

以上より、既存の治療法で用いている用量で rFIXFc を投与した際の、止血管理に関する頑健な有効性が示された。2 回目の投与が必要となった被験者はごくわずかであり、2 回目の投与が実施された場合の投与は、1 回目の投与から約 2 日後に行われた。

#### 急性出血の補充療法に関する推奨用法・用量

第 3 相試験により、出血エピソードに対する治療では、1 回投与量約 50 IU/kg での投与が有効であるとの結果が得られた。本治験で得られた FIX 上昇値を考慮すると、30~60 IU/kg の用量範囲で投与した場合の、FIX 活性は 30%~60%となると考えられる。本治験で 2 回目の投与を要した小規模の (被験者数が少ない) 被験者集団では、1 回目の投与から 45 時間後に 2 回目の投与が行われていた。ポピュレーション PK のモデル解析に基づくと、本剤 50 IU/kg の投与から 48 時間後の FIX 活性の予測中央値は 8.62 (5%点 : 5.36、95%点 : 13.2) であった。したがって、これ

らの臨床データと PK シミュレーション結果により、止血管理に関する補充療法では、必要に応じ 48 時間後に本剤 30~60 IU/kg を再投与するとの用法・用量に関連する使用上の注意が裏付けられている。本治験では、大出血に関するデータを収集しなかったが、本剤 100 IU/kg を投与すると、大部分の患者で FIX 活性が 80%以上になると PK シミュレーションにより推定されている。2 回目以降の投与は、患者の反応に基づいて判断すべきであり、出血が継続している患者に対しては、大手術時の推奨用量に従うことも可能である。

出血エピソードに対する用量に関する指針を表 2.5.4 - 3 に示した。

表 2.5.4 - 3 急性出血における投与量及び投与間隔の目安

出血の程度	必要とされる FIX 値 (IU/dL 又は正常値に対する%)	投与量 (IU/kg) 投与間隔 (時間)
軽度及び中等度  例：関節出血、神経血管障害を伴わない表在筋出血 (腸腰筋除く)、深い裂傷及び腎出血、表在性軟組織出血、粘膜出血	30~60	30-60 IU/kg  出血所見が認められる場合、48 時間ごとに追加投与すること
重度  例：生命を脅かす出血	80~100	100 IU/kg  追加投与に関しては、周術期における投与量及び投与方法の目安 (表 2.5.4 - 11) を参照すること

ガイドライン [52、54、55] から改変した

また、その後の用量及び投与間隔は、患者の状態及び臨床効果を考慮して適宜調整する。

第 3 相試験に組み入れられた日本人被験者での急性出血の補充療法時の rFIXFc の有効性、安全性及び PK データはいずれも全体の結果と同様であったことから、日本人血友病 B 患者においても当該用法・用量を適用することは妥当であると考ええる。

#### 4.5.2 定期補充療法に対する効果

第 3 相試験の結果、定期補充療法として使用した場合の rFIXFc の有効性が証明された。以下の二つの定期補充療法のうち、いずれかひとつのレジメンで治療した被験者の場合、急性出血の補充療法群 (Arm 3) と比べて、出血エピソードの件数が有意に少なかった：1) 週 1 回の定期補充療法群 (Arm 1)、2) 個々に投与間隔を調整する定期補充療法群 (Arm 2)。これら 2 つの定期補充療法では、同じ目標 FIX 活性 (トラブ値がベースライン時より 1%~3%上回る、又は臨床的徴候に応じた値を上回る) に到達するようにした。本治験デザイン上、個々の被験者で追跡調査期間が異なったが、各投与群の 90%を超える被験者の試験期間が 9 ヶ月以上であったことから、

年間出血エピソード回数を十分評価することができた。

本試験の主要有効性解析は負の二項分布モデルを用いて年間出血エピソード回数の減少を急性出血の補充療法群と比較することであった。米国 FDA（食品医薬品局）が提供している規制当局のガイダンスと一致するように、臨床的に意味のある閾値（急性出血の補充療法群と比べて 50%減少）を事前に設定した。第 3 相試験の結果、2 つの定期補充療法ともに年間出血エピソード回数が急性出血の補充療法に比べてそれぞれ、83%及び 87%減少し、当該閾値を超えた。年間出血エピソード回数と負の二項分布モデルに基づく減少率を表 2.5.4 - 4 に示した。

表 2.5.4 - 4 有効性評価期間中に発現した出血エピソードの要約  
 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)

	Arm 1 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)
1 例あたりの出血エピソード回数 n(%)			
n	61	26	27
0	14 (23.0%)	11 (42.3%)	0
1	11 (18.0%)	2 ( 7.7%)	0
2	6 ( 9.8%)	1 ( 3.8%)	1 ( 3.7%)
3	10 (16.4%)	5 (19.2%)	0
4	8 (13.1%)	2 ( 7.7%)	2 ( 7.4%)
5	3 ( 4.9%)	1 ( 3.8%)	0
>5	9 (14.8%)	4 (15.4%)	24 (88.9%)
出血エピソード回数	167	67	402
追跡期間（被験者年） <sup>a</sup>	53.6	28.5	21.9
平均追跡期間（被験者年）	0.88	1.10	0.81
年間出血エピソード回数 <sup>b</sup>			
平均値（標準偏差）	3.07 (2.874)	2.45 (3.021)	18.70 (10.033)
中央値	2.95	1.38	17.69
第 1 四分位点, 第 3 四分位点	1.01, 4.35	0.00, 3.43	10.77, 23.24
最小値, 最大値	0.0, 12.8	0.0, 8.9	2.2, 41.6
年間出血エピソード回数（負の二項回帰モデル）の群間比	3.12	2.40	18.67
95%信頼区間	2.46, 3.95	1.67, 3.47	14.01, 24.89
年間出血エピソード回数の群間比 <sup>c</sup> （減少率）	0.17 (83%)	0.13 (87%)	
95%信頼区間	0.11, 0.24	0.08, 0.20	
p 値 <sup>c</sup>	<0.001	<0.001	

<sup>a</sup> 追跡期間（被験者年）は全被験者の有効性評価期間（年）を累積した

<sup>b</sup> 要約統計量は被験者ごとの年間出血エピソード回数に基づいた

<sup>c</sup> 群間比及び p 値は Arm 1 対 Arm 3 及び Arm 2 対 Arm 3 の対比較による

出典：998HB102 試験 [試験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 18、Table 19 及び Table 79]

日本人被験者での定期補充療法時の年間出血エピソード回数の中央値は、Arm 1（4 例）及び Arm 2（2 例）で、それぞれ 3.27 及び 4.28 回であった（表 2.5.4 - 5）。これらはは、日本人以外で構成された Arm 3（急性出血の補充療法群）での中央値 17.69 回よりかなり低い値であった

(図 2.5.4 - 1)。

表 2.5.4 - 5 日本人被験者での年間出血エピソード回数  
 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)

	Arm 1 (N=4)	Arm 2 (N=2)	Arm 3 (N=0)	全体 (N=6)
被験者ごとの年間出血エピソード回数 <sup>a</sup>				
n	4	2		6
平均値	3.57	4.28		3.81
標準偏差	1.468	6.050		2.957
中央値	3.27	4.28		3.27
第1四分位点, 第3四分位点	2.66, 4.48	0.00, 8.56		2.13, 5.62
最小値, 最大値	2.1, 5.6	0.0, 8.6		0.0, 8.6
9 ヶ月以上治験を継続した被験者での最終6 ヶ月間の被験者被験者ごとの年間出血エピソード回数				
n	4	2		6
平均値	3.66	5.99		4.43
標準偏差	3.176	8.468		4.674
中央値	4.15	5.99		4.15
第1四分位点, 第3四分位点	1.00, 6.32	0.00, 11.98		0.00, 6.33
最小値, 最大値	0.0, 6.3	0.0, 12.0		0.0, 12.0
6 ヶ月以上治験を継続した被験者での最終3 ヶ月間の被験者被験者ごとの年間出血エピソード回数				
n	4	2		6
平均値	5.02	8.03		6.02
標準偏差	6.021	11.353		7.067
中央値	4.01	8.03		4.01
第1四分位点, 第3四分位点	0.00, 10.03	0.00, 16.05		0.00, 12.04
最小値, 最大値	0.0, 12.0	0.0, 16.1		0.0, 16.1

Arm 1 及び 2 の有効性評価期間は定期補充療法としての最初の rFIXFc 投与時から最終投与時 (投与目的を問わない) までとした。Arm 3 の有効性評価期間は PK 測定のための最後の rFIXFc 投与時から最終来院時までとし、PK 評価期間及び周術期及び術後リハビリテーション期間は有効性評価期間に含めなかった

直近の投与から 72 時間超が経過してから出血治療のために追加投与した場合は同一部位の新たな出血エピソードとし、出血の種類は不明とした

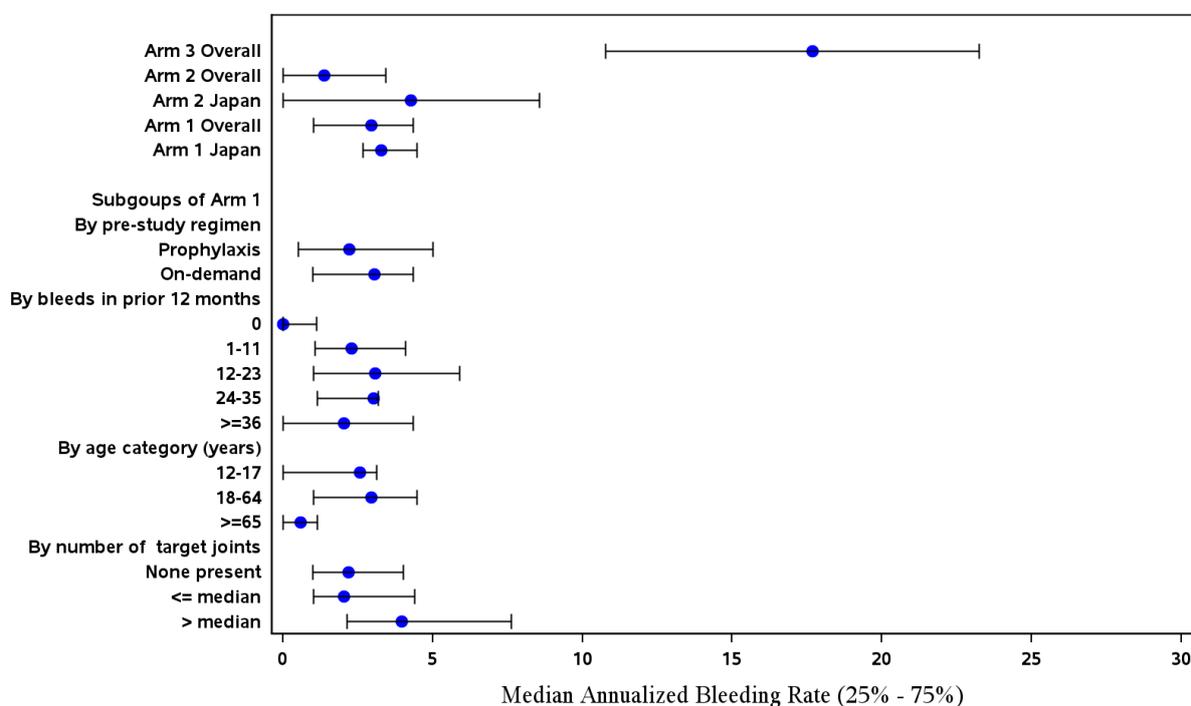
3 ヶ月 = 91 日間、6 ヶ月 = 183 日間、9 ヶ月 = 274 日間。

評価期間 (ヵ月) は PK 測定のための最初の rFIXFc ████████ L 製剤投与から起算した。最終月は有効性評価期間の終了時から遡って起算した。PK 評価期間及び周術期及び術後リハビリテーション期間は有効性評価期間に含めなかった

a 年間出血エピソード回数 = (出血エピソード回数) / (評価期間の日数) × 365.25

出典: 998HB102 試験 [治験総括報告書追補版 (第 5.3.5.2.2 項) Table 12]

Summary of Annualized Bleeding Rate Subgroup Analyses



SOURCE: FACTOR9HB/JAPAN/CSR/F-SUMMARY-ABR-SUBGROUP.SAS

DATE: [REDACTED]

図 2.5.4 - 1 年間出血エピソード回数のサブグループ解析  
 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書追補版（第 5.3.5.2.2 項）Figure 2]

定期補充療法群では、年間出血エピソード回数の減少率が急性出血の補充療法群と比べて大きく、また臨床的に意味のある事前規定した閾値を超えていることから、この群間差が季節的変動や他の評価済み又は未評価の交絡因子によるものであるとは考えにくい。主要評価項目の頑健性は、統計解析計画書であらかじめ規定した二つの追加解析（一つ目の解析では記録された全出血エピソードを検討し、二つ目の解析では前治療が急性出血の補充療法であった被験者のみを対象として、定期補充療法群と急性出血の補充療法群との差を検討した）によっても更に確認された。記録された全出血エピソードを解析した結果、主要解析と同程度の減少が確認され、また前治療が急性出血の補充療法であった被験者のみを対象として解析を行った結果でも、いずれの定期補充療法群（Arm 1 と Arm 2）の年間出血エピソード回数はそれぞれ急性出血の補充療法群（Arm 3）と比較して 83%、89%減少しており、全体の解析結果と一致していた。これらの追加解析の結果においても、本剤の効果は主要解析と同程度と判明したことから、定期補充療法群の年間出血エピソード回数の減少は、rFIXFc の定期補充療法の直接的結果であることが裏付けられた。

出血エピソードの種類別及び部位別で見たときの年間出血エピソード回数の記述統計量からも rFIXFc の有効性が確認され、出血エピソードの大半が急性出血の補充療法を受けている重症血友

病 B 患者で予想される出血パターンである関節での自然出血であるということが明らかとなった。予想されたとおり、定期補充療法による予防効果が最も大きかったのは自然出血エピソードであり、Arm 1 及び Arm 2（中央値がそれぞれ 1.04 及び 0.88 回）の方が急性出血の補充療法群（中央値：11.78 回）よりも年間出血エピソード回数が少なかった。自然出血エピソードの場合に差が最も大きくなったのに加え、外傷性出血エピソード件数の中央値もまた、定期補充療法群の方が急性出血の補充療法群よりも低値であった。算出した年間出血エピソード回数を出血の種類別・部位別に表 2.5.4 - 6 に要約した。

表 2.5.4 - 6 出血部位及び出血の種類別の年間出血エピソード回数の要約  
 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)

	Arm 1 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)
N	61	26	27
全体	2.95 (0.0, 12.8)	1.38 (0.0, 8.9)	17.69 (2.2, 41.6)
自然出血	1.04 (0.0, 10.8)	0.88 (0.0, 6.2)	11.78 (0.0, 40.3)
外傷性出血	0.99 (0.0, 5.2)	0.00 (0.0, 8.4)	2.21 (0.0, 29.4)
不明	0.00 (0.0, 3.4)	0.00 (0.0, 3.2)	0.00 (0.0, 4.2)
関節	1.11 (0.0, 12.8)	0.36 (0.0, 7.8)	13.58 (1.0, 41.6)
自然出血	0.99 (0.0, 10.8)	0.00 (0.0, 6.2)	5.11 (0.0, 40.3)
外傷性出血	0.00 (0.0, 4.3)	0.00 (0.0, 7.5)	1.31 (0.0, 29.4)

要約統計量：中央値（最小値, 最大値）

直近の投与から 72 時間超が経過してから出血治療のために追加投与した場合は同一部位の新たな出血エピソードとし、出血の種類は不明とした

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書（第 5.3.5.2.1 項）Table 24 及び Table 95]

日本人被験者での出血部位別及び出血の種類別の年間出血エピソード回数をそれぞれ表 2.5.4 - 7 及び表 2.5.4 - 8 に示す。関節の年間出血エピソード回数の中央値は Arm 1 及び 2 でそれぞれ、1.62 及び 3.89 回であった。いずれの出血部位及び出血の種類においても年間出血エピソード回数は一貫して低値であった。

表 2.5.4 - 7 日本人被験者での出血部位別の年間出血エピソード  
 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)

出血部位	Arm 1 (N=4)	Arm 2 (N=2)	Arm 3 (N=0)	全体 (N=6)
関節				
中央値	1.62	3.89		1.62
最小値, 最大値	1.1, 4.5	0.0, 7.8		0.0, 7.8
筋肉				
中央値	1.09	0.00		0.53
最小値, 最大値	0.0, 3.3	0.0, 0.0		0.0, 3.3
内出血				
中央値	0.00	0.00		0.00
最小値, 最大値	0.0, 0.0	0.0, 0.0		0.0, 0.0
皮膚/粘膜				
中央値	0.00	0.39		0.00
最小値, 最大値	0.0, 1.1	0.0, 0.8		0.0, 1.1

Arm 1 及び 2 の有効性評価期間は定期補充療法としての最初の rFIXFc 投与時から最終投与時（投与目的を問わない）までとした。PK 評価期間は有効性評価期間に含めなかった  
 直近の投与から 72 時間超が経過してから出血治療のために追加投与した場合は投与同一部位の新たな出血エピソードとし、出血の種類は不明とした  
 複数の部位で出血が認められた場合は、全体では 1 件として集計し、それぞれの部位でも 1 件として集計した  
 年間出血エピソード回数 = (出血エピソード回数) / (評価期間の日数) × 365.25  
 出典：998HB102 試験 [治験総括報告書補遺（第 5.3.5.2.2 項）Table 13]

表 2.5.4 - 8 日本人被験者での出血の種類別の年間出血エピソード  
 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)

出血の種類	Arm 1 (N=4)	Arm 2 (N=2)	Arm 3 (N=0)	全体 (N=6)
自然出血				
中央値	1.60	3.11		1.60
最小値, 最大値	0.0, 5.6	0.0, 6.2		0.0, 6.2
外傷性出血				
中央値	1.06	0.39		0.39
最小値, 最大値	0.0, 3.3	0.0, 0.8		0.0, 3.3
不明				
中央値	0.00	0.78		0.00
最小値, 最大値	0.0, 0.0	0.0, 1.6		0.0, 1.6

Arm 1 及び 2 の有効性評価期間は定期補充療法としての最初の rFIXFc 投与時から最終投与時（投与目的を問わない）までとした。PK 評価期間は有効性評価期間に含めなかった  
 直近の投与から 72 時間超が経過してから出血治療のために追加投与した場合は投与同一部位の新たな出血エピソードとし、出血の種類は不明とした  
 年間出血エピソード回数 = (出血エピソード回数) / (評価期間の日数) × 365.25  
 出典：998HB102 試験 [治験総括報告書補遺（第 5.3.5.2.2 項）Table 14]

二つの定期補充療法群のいずれかで治療を受けた被験者で年間出血エピソード回数が低値であ

ったことは、統計解析計画書にあらかじめ計画していた全ての人口統計学的特性に基づくサブグループ（青年期サブグループなど）及び疾患に基づくサブグループ〔重度合併症サブグループ（登録時に標的関節が認められた被験者など）〕のいずれでも一致した結果が得られた。全体の年間出血エピソード回数、及び Arm 1（サブグループ解析を行うのに十分な数の被験者数を含む群）の重要な被験者サブグループ別に見た年間出血エピソード回数を図 2.5.4 - 1 に示した。

Arm 2 では登録時に標的関節が認められた被験者は少なかったが、年間出血エピソード回数を標的関節数の分類別（標的関節なし、認められた標的関節数が中央値未満であった被験者、中央値と同数であった被験者、又は中央値を超えていた被験者）に要約したところ、rFIXFc の有効性は標的関節が最も多い被験者群でも依然として顕著であった。

標的関節を有する被験者が急性出血の補充療法から定期補充療法に切り替えた場合、標的関節内の炎症や出血が消失するまでに一定の期間を要することがある。これは定期補充療法開始後の最初の数ヶ月間に出血エピソード発現率がより高値となり得ることを示している。標的関節を有する被験者及び／又は追跡調査期間が短い被験者の割合が投与群間で不均衡となる可能性を排除するため、治験の最終 3 ヶ月間、及び最終 6 ヶ月間の年間出血エピソード回数を検討することをあらかじめ規定した。治験期間中に投与を 9 ヶ月間以上受けた被験者の最終 6 ヶ月間での年間出血エピソード回数及び投与を 6 ヶ月間以上受けた被験者の最終 3 ヶ月間での年間出血エピソード回数を要約した結果、これらの年間出血エピソード回数は、全体の年間出血エピソード回数と一致していることが判明した。このことから、全体の年間出血エピソード回数は安定しており、調査期間が短いことなどの外れ値や、標的関節内の炎症や出血が消失するまでに時間を要する被験者の影響を受けないことが示された。

第 3 相試験では、治験登録前の 12 ヶ月間の出血エピソードに関するデータをレトロスペクティブに収集した。Arm 1 と Arm 2 に組み入れられた被験者それぞれの約 50% 及び Arm 3 の全ての被験者が前治療として急性出血の補充療法を受けていたことから、前治療として急性出血の補充療法を受けていた被験者からのデータが最も情報量が多く、十分な被験者数で群間比較することが可能であった。Arm 3 の被験者では、治験登録前の 12 ヶ月間の年間出血エピソード回数の中央値は、治験期間中の年間出血エピソード回数（約 18 回）と同程度であった。本所見はレトロスペクティブに収集したデータの妥当性を裏付けており、比較検討に用いた急性出血の補充療法群では「治験実施効果」が存在しないことを示唆している。Arm 1 と Arm 2 の被験者についてみると、治験登録前 12 ヶ月間での年間出血エピソード回数の中央値は 23～25 回であった（表 2.5.4 - 9）。Arm 1 と Arm 2 の年間出血エピソード回数の方が高値であることから、前治療として急性出血の補充療法を受けていた被験者のうち、治験登録前 12 ヶ月間に多くの出血エピソードが発現した被験者が、本治験の定期補充療法群への組入れを選択した可能性がある。このことから、被験者を無作為に割り付けなかったことによって、本治験を無効にするバイアスがかかった可能性があった。しかしながら、急性出血の補充療法から定期補充療法に切り替えて本治験に組み入れられた被験者で出血エピソードの回数がより多かつたにもかかわらず、定期補充療法群で頑健かつ一貫性のある年間出血エピソード回数の減少が認められたことから、定期補充療法としての rFIXFc の使用が有効であることが裏付けられた。

表 2.5.4 - 9 治験前 12 ヶ月の出血エピソード回数と有効性評価期間中の年間出血エピソード回数との比較 (998HB102 試験 最大の解析対象集団)

治験前の FIX レジメン	Arm 1 (N=63)	Arm 2 (N=29)	Arm 3 (N=27)
定期補充療法			
n	32 <sup>a</sup>	11 <sup>b</sup>	0
ベースライン時 (中央値)	2.5	2.0	
有効性評価期間中 (中央値)	2.1	0.0	
中央値の差	0.0	-0.6	
急性出血の補充療法			
n	27 <sup>c</sup>	12	27
ベースライン時 (中央値)	23.0	25.0	18.0
有効性評価期間中 (中央値)	2.5	1.9	17.7
中央値の差	-18.5	-23.5	-1.3

<sup>a</sup> 有効性評価期間中の年間出血エピソード回数算出時は n=31

<sup>b</sup> 有効性評価期間中の年間出血エピソード回数算出時は n=10

<sup>c</sup> 有効性評価期間中の年間出血エピソード回数算出時は n=26

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 89]

### 生活の質 (QoL)

Arm 1 と Arm 2 の 18 歳以上の被験者 58 例を対象として、Haem-A-QoL (生活の質) 質問票をベースラインと Week 26 及び/又は Week 52 に回答させ、QoL 評価尺度に対する rFIXFc の定期補充療法に関する効果を検討した。ベースライン時からの変化量を治験前の補充療法の種類 (定期補充療法又は急性出血の補充療法レジメン) 別に解析したところ、既存薬による定期補充療法から切り替えた被験者群でも、急性出血の補充療法から切り替えた被験者群でも、rFIXFc による定期補充療法により、被験者の QoL での血友病特有の改善が得られた。

総合スコアの評価が可能であった日本人被験者数は、治験前に定期補充療法を受けていた被験者で 3 例、急性出血の補充療法を受けていた被験者が 1 例と限られていたことから、日本人被験者での結論を導くことはできなかった。

### 定期補充療法の推奨用法・用量

第 3 相試験の Arm 1 と Arm 2 の定期補充療法群から得られたデータから、FIX 活性のトラフ値が 1% 超に維持されるように rFIXFc の投与量を調整した週 1 回の定期補充療法 (開始用量：50 IU/kg) や、個々に投与間隔を調整した定期補充療法 (開始用法・用量：10 日間ごとに 100 IU/kg) が、臨床的有効性を示すことが確認された。両定期補充療法共に、年間出血エピソード回数の有意な減少を示した。本治験を 9 ヶ月以上継続した被験者群を対象として、最終 6 ヶ月間の用量 (Arm 1) 及び投与間隔 (Arm 2) を分析した結果、それぞれ中央値 40.7 IU/kg (範囲：

21.3~82.7 IU/kg)、中央値 13.8 日 (範囲: 7.8~19.1 日) が示されたことから、個々の患者のニーズに合わせた柔軟性のある投与方法の必要性が示されたと考える。日本人被験者での最終 6 ヶ月間の用量 (Arm 1) 及び投与間隔 (Arm 2) の範囲は、それぞれ 39.6~70.6 IU/kg (4 例) 及び 10.4~14.0 日間 (2 例) であった。

Arm 1 の逐次的 PK サブグループでのノナコグアルファとの PK 比較によって、第 1/2a 相試験の結果が裏付けられた。本剤はノナコグアルファと比較して消失半減期が 2.43 倍延長し、Time 1%が 2.21 倍延長し、同程度の FIX 上昇値が得られることが示された。Arm 1 での 50 IU/kg 投与後の Time 1%の平均値は 11.2 日であった。Arm 2 から得られた PK の結果から、100 IU/kg 投与後の Time 1%の平均値は 15.4 日であった。PK 評価結果から、75%の患者で 14 日間の投与間隔にわたり FIX 活性が 1%超に維持されると思われる。

全被験者を対象としたポピュレーション PK 解析を利用して、大半の被験者において FIX 活性度が投与間隔を通じて 1%超に維持されるような開始時の投与方法をシミュレーションした。50 IU/kg 投与による週 1 回の投与、100 IU/kg の 10 日間隔での投与及び 100 IU/kg の 14 日間隔での投与についてシミュレーションを行った。ポピュレーション PK 解析のモデル解析の結果、トラップ値の FIX 活性値が 1%以上に維持される被験者の割合は、50 IU/kg 投与による週 1 回の投与で 95%超、100 IU/kg の 10 日間隔での投与で 90%、100 IU/kg の 14 日間隔での投与で 53%であった。臨床データと関連してポピュレーション PK 解析により 100 IU/kg の 14 日ごと投与を行うと、約 50%の被験者で治療が成功することが裏付けられた。隔週での投与による利便性や PK 結果や臨床症状に基づいて、投与間隔を短く調整できる投与方法であることを考慮すると、14 日間隔の投与方法が適切な治療開始投与方法の一つであることが示された。

これらの所見に基づくと、大半の被験者を適切に治療するにあたっては、以下の rFIXFc の開始時の投与方法を実施することで差し支えないと考える：

- ・ 1 回 50 国際単位/kg を 1 週毎に投与する
- ・ 1 回 100 国際単位/kg を 10~14 日毎に投与する

2 つの定期補充療法の用法及び用量共に、患者の状態及び臨床効果に合わせて適宜調整できる。

日本人被験者での成績から、日本人血友病 B 患者の定期補充療法においても前述した rFIXFc の推奨用法・用量を適用することは妥当であると考ええる。

#### 4.5.3 周術期の補充療法

第 3 相試験の結果、rFIXFc は大手術下の止血維持にあたり、頑健な有効性を発揮することが示された。大手術は、通常 (いつもとは限らないが)、術中に全身麻酔及び/又は呼吸補助を行い、体腔を大開口により曝露する、又は術中に身体的機能や生理学的機能の甚大な障害をもたらすあらゆる外科治療処置 (待機的手術又は緊急手術) であるとし、治験実施計画書の指針に基づいて治験担当医師が定義した。周術期の補充療法における rFIXFc の有効性データは、被験者 12 例に

対して行われた計 14 件の大手術から収集され、本条件下での有効性を適切に評価することができた。さらに、実施された手術の種類は幅広く、待機的手術と緊急手術の双方が含まれると共に、十分な止血が行われない場合には生命を脅かす出血が予測される外科治療も含まれた。関節置換術は重症血友病被験者で最も多く行われる大手術であり、第 3 相試験には 5 件の膝関節置換術が組み入れられた。全体的にみると、術後 24 時間に評価した止血の評価は、全ての大手術において excellent 又は good であった。表 2.5.4 - 10 に要約するとおり、14 件の大手術中 13 件が excellent と評価された。

表 2.5.4 - 10 周術期の補充療法に対する止血効果の概要 (998HB102 試験)

	手術数 (被験者数)	反応			
		Excellent	Good	Fair	Poor/None
大手術	14 (12)	13	1		
人工膝関節全置換術	5 (5)	4	1		
関節鏡検査	1 (1)	1			
足首の関節鏡下関節固定術	1 (1)	1			
直腸瘻閉鎖	1 (1)	1			
膝外固定	1 (1)	1			
腱移行術	1 (1)	1			
歯膿瘍治療のための切開及びドレナージ	1 (1)	1			
毛巣嚢胞治療のための切開及びドレナージ	1 (1)	1			
創面切除術、部分切開術	1 (1)	1			
左中指切開	1 (1)	1			
小手術 <sup>1</sup>	15 (13)	10	1	1	

<sup>1</sup> 3 件の小手術での反応評価が得られなかった

出典：998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 28 及び Table 29]

手術期間中に血液製剤の輸血を必要とした被験者は 2 例であり、このうち 1 例は複雑な腹部手術を受け、もう 1 例は膝関節置換術を受けた。治験担当医師の報告によると、この 2 例の失血量は、血友病に罹患していない患者から予測される失血量の範囲内であったが、腹部手術を受けた 1 例は FIX 製剤の追加投与が必要となり、その後試験から脱落した。大手術後の出血エピソードの要約は、治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) に示した。

小手術時の止血維持における rFIXFc の有効性は、大手術時と一致していた。小手術は本治験中に被験者 13 例に対して 15 件 (歯科処置、足関節鏡検査、冠動脈造影、心ステント留置、疣贅除去、扁桃周囲膿瘍と推定される疾患の生検など) 行われた。止血が評価された小手術 12 件のうち、excellent 又は good と評価された止血は 11 件であり、残りの 1 件は fair であった (表 2.5.4 - 10)。

術中及び術後期間中の rFIXFc の投与は、実施医療機関での検査機関のモニタリングに基づい

て判断した。これは、rFIXFc の投与はリアルタイムで管理する必要があり、また FIX 活性に基づいて調整する必要があるためである。本治験では、実施医療機関での検査によるモニタリングを用いることで、大手術患者を適切に管理することが可能であった。周術期の投与は rFIXFc の長い消失半減期から想定されるものであった。術中の止血維持にあたって、ほとんどの被験者が要した投与回数は 1 回又は 2 回であり、投与 1 回あたりの投与量の中央値は 90.9 IU/kg（範囲：49.4～142.3 IU/kg）、総投与量の中央値は 102.6 IU/kg（範囲：49.4～264.5 IU/kg）であった。術後 1～3 日目の 1 日あたりの平均投与回数は約 1 回（用量範囲：17.1～79.5 IU/kg/日）であった。3 日目以降は、投与量が減少し、ほとんどの被験者で投与頻度が減少した。

大手術時の血液凝固因子製剤の補充療法の用法・用量については明確なコンセンサスが存在しないこと及び地域ごとにバラツキがあることを踏まえ、治験担当医師が被験者ごとの PK データ及び rFIXFc の消失半減期が長いことを考慮して、日常診療に基づき rFIXFc を投与することを、第 3 相試験の治験実施計画書では認めた。このことは、手術期間中に記録された FIX 活性値と用量の範囲に反映されていた。この地域ごとの診療上のバラツキは、実際の臨床現場を反映しているが、rFIXFc の有効性は、地域の診療とは無関係に一貫していることが示された。地域ごとにバラツキがあるにもかかわらず、周術期の補充療法で使用された rFIXFc の投与量は、WFH が推奨している一般的なガイドラインの範囲内であった [52、54、55]。

第 3 相試験（998HB102 試験）で周術期の補充療法群に組み入れられた日本人被験者はいなかった。

#### 周術期の補充療法での推奨用法・用量

第 3 相試験で評価された大手術 14 件中、術中に止血を維持するために投与した rFIXFc の総投与量の中央値は 102.6 IU/kg であった。周術期の rFIXFc の 1 回投与量の最大値は 142.3 IU/kg であった。術後 3 日間の 1 日あたりの rFIXFc の投与量は 17.1～79.5 IU/kg/日であり、3 日目以降、1 日あたりの rFIXFc の投与量は減少した。これらのデータは、rFIXFc の消失半減期が長いこと及び術後期間の回復期に目標 FIX 活性値が低下したことと一致している（表 2.5.3 - 8）。

このモデルによる用法・用量では、術後最初の 3 日間では 95%以上の患者で 30%以上の FIX 活性値が得られ、その後の 11 日間には 95%の患者で 15%以上の FIX 活性値が得られると予測される。

本治験は小手術を受ける被験者から用法・用量に関する詳細情報を収集するようにはデザインされていなかったが、通常の PK 解析に基づくと、rFIXFc 50～80 IU/kg を投与すれば、大半の被験者で小手術時の推奨範囲内の FIX 活性値が得られることが予測された。rFIXFc の追加投与は、処置の特性、FIX 活性値の測定値、ポピュレーション PK 解析のシミュレーションデータに基づいて実施することで問題ないと思われる（表 2.5.4 - 11 参照）。

第 3 相試験の臨床データ及び PK データの全体像に基づき、また周術期管理用の現時点の推奨 FIX 活性値を考慮に入れて、周術期管理用の rFIXFc の推奨用量を表 2.5.4 - 11 に要約した。

表 2.5.4 - 11 周術期における投与量及び投与間隔の目安

手術の種類	必要とされる FIX 値 (IU/dL 又は正常値に対する%)	投与量 (IU/kg) 投与間隔 (時間)
小手術 (合併症のない抜歯を含む)	50~80	50~80 IU/kg  通常、単回投与で十分であるが、必要に応じ、24~48 時間後に追加投与を行う。
大手術 (腹腔内手術、人工関節置換術を含む)	60~100 (初回)  Days 1~3 : 維持レベル 40~60  Days 4~6 : 維持レベル 30~50  Days 7~14 : 維持レベル 20~40	100 IU/kg (初回投与)  最初の 3 日間は、初回投与 6~10 時間後、及び 24 時間ごとに 80 IU/kg の追加投与を考慮すること。  本剤は長期半減期を有することから、3 日目以降は、投与量を減量し、投与間隔を 48 時間ごとに延期すること。

ガイドライン [52、54、55] から改変した

第 3 相試験 (998HB102 試験) で周術期の補充療法群に組み入れられた日本人被験者はいなかった。しかしながら、急性出血の補充療法における日本人被験者での成績が全体の被験者集団での成績と一致していたこと及び日本人被験者の PK プロファイルが日本人以外の被験者と同様であったことから、日本人血友病 B 患者の周術期の補充療法においても前述した rFIXFc の推奨用法・用量を適用することは妥当だと考える。

#### 4.6 小児患者での有効性

12 歳未満の治療歴のある小児患者を対象とした現在進行中の臨床試験 (9HB02PED 試験) の PK に関する中間解析 (凝固一段法による aPTT 測定) において、当該年齢層の小児患者においても治験前の FIX レジメンと比較して  $t_{1/2}$  の延長及び CL の低下が見られた [9HB02PED 試験、中間臨床薬理報告書 (第 5.3.5.2.4 項、第 5.4.4 章)]。FIX 活性は有効性の代替マーカーであることから、rFIXFc 投与により FIX 活性に基づく PK プロファイルが改善したことは、当該年齢層の小児患者でも rFIXFc が効果を示すことを示唆している。

なお、既に知られている血液凝固因子の PK に対する年齢の影響と同様 [39]、12 歳未満の小児患者では、12 歳以上の年齢層の患者と比較して K 値の低下及び CL の増加が見られた (第 2.7.2 項)。このことから、12 歳未満のより若年層の患者での rFIXFc の用量は適宜調整する必要があると思われる。

## 5. 安全性の概括評価

重症血友病 B 患者を対象として、rFIXFc の安全性を包括的に評価した。この評価には、治療歴のある重症血友病 B 患者 123 例を対象とした多施設共同非盲検試験（第 3 相試験）を使用した。この 123 例は、2 つの定期補充療法又は急性出血の補充療法若しくは周術期補充療法のいずれかの方法で rFIXFc を投与されており、26 週間以上投与した被験者は 115 例、52 週間以上投与した被験者は 56 例であった。第 1/2a 相試験では、被験者 14 例を対象として、rFIXFc を最大 100 IU/kg 単回投与した。第 3 相試験は、インヒビター発生リスクを評価するようにデザインした。FIX 補充療法で知られている有害事象である、アレルギー反応、血栓性事象、感染症のリスクに特に注意した。

rFIXFc の臨床開発全体にわたって、治験依頼者は厳格な安全性モニタリングを実施した。第 3 相試験の被験者は、Week 4 に来院し、以後は最終来院まで 3 ヶ月ごとに来院した。電話面接を 2 週間ごとに行い、最終投与 30 日後にも実施した。各来院・電話面接時に、有害事象と重篤な有害事象について問診し、各来院時にはインヒビター検査を行った。血液生化学検査と血液学的検査をベースライン、Week 26、Week 52 に行った。医学的に重要な事象（特に注目すべき有害事象）を事前に規定し、これらを重篤な有害事象として記録した。医学的に重要な事象は、以下のとおりである：1) 中央検査施設によるナイメゲン変法ベセスダ測定に基づくインヒビター発生事例（2～4 週間以内に二次的な裏付け結果があるもの）、2) グレード 2 以上のアレルギー反応（種類不問）、3) 血栓性事象（種類不問）〔ただし、投与部位血栓性静脈炎を除く〕、4) 感染因子の伝播疑い。

データ安全性モニタリング委員会は、治験期間を通じて、安全性データを審査した。事前に規定した特定の治験中止規則は次のとおりである：1) 治験治療関連の死亡（種類不問）、2) 被験者 3 例における高力価のインヒビター〔中央検査施設の測定値が 5.00 BU/mL 以上（2～4 週間以内に二次的な裏付け結果があるもの）と定義〕、3) 被験者 2 例のアナフィラキシー。

安全性データは包括的に分析した。さらに、特別な部分集団における rFIXFc のリスクを評価する目的で、有害事象を内因性要因別及び外因性要因別に評価した〔年齢、BMI、人種、地理的地域、HIV（ヒト免疫不全ウイルス）／HCV（C 型肝炎ウイルス）歴、進行した肝疾患歴、静脈アクセスポートの使用など〕。周術期管理（Arm 4）期間は特別な臨床状況であるため、本期間中に収集した有害事象データは別個に分析した。

### 5.1 治験薬が投与された症例数、期間及び用量

臨床開発全体で rFIXFc を 1 回以上投与した被験者は、第 1/2a 相試験では計 14 例、第 3 相試験では計 123 例（12～17 歳の小児被験者 11 例を含む）であった。第 1/2a 相試験では、rFIXFc の単

回投与のみを評価したため、急性出血の補充療法、定期補充療法及び周術期の補充療法における使用を目的とした rFIXFc の安全性プロファイルは、第 3 相試験の結果に基づき評価した。第 3 相試験は、被験者 55 例が曝露日数 50 日以上となり、妥当なインヒビター検査を受けていたため、インヒビターのリスク評価の要件を満たしていた。2 つの定期補充療法群の被験者は用法・用量を遵守しており、処方用量の 80%~125% で使用した被験者の割合（中央値）は、Arm 1 では 98.0%、Arm 2 では 100.0% であった。有効性評価期間中に服薬遵守率が 80% 以上であった被験者は、Arm 1 では 58 例（95.1%）、Arm 2 では 26 例（100%）であった。

大手術は被験者 12 例に対して計 14 件行われたため、大手術中・後の安全性評価を適切に実施できた。

第 3 相試験は、17 ヶ国 50 施設で行われており、世界中の血友病 B 患者集団を代表していた。重症血友病 B の全患者集団の規模が小さい割には、rFIXFc の安全性データベースの規模は大きいと考えられる。全体的にみると、安全性データベースの規模及び治験薬が投与された症例数、期間及び用量は頑健であり、インヒビターのリスク及び特によく見られる有害事象（発現率： $\geq 1/10$ ）や比較的良好に見られる有害事象（発現率： $1/100 \sim 1/10$ ）のリスクの評価にあたって十分な大きさであった。

## 5.2 インヒビターのリスク

インヒビターは各予定来院時に評価し、血液検体を中央検査施設でナイメゲン変法を用いたベセスダ測定によって検査した。検査結果陽性の定義は、0.6 BU/mL 以上で、2~4 週間以内に二次的な裏付け結果が得られたものとした。インヒビター検査の陽性結果は、第 1/2a 相試験でも、第 3 相試験でも認められなかった。第 3 相試験では、曝露日数 50 日以上になり、曝露日数 50 日以降に妥当なインヒビター検査を受けた被験者は 55 例であった。インヒビター発生率はゼロ [95%CI (95%信頼区間) : 0~6.49%] であり、事前に規定したインヒビターのリスクの基準範囲内であった (95%信頼区間の上限値 : 10.65%)。

## 5.3 有害事象

第 3 相試験では、中止率が低いことから明らかなように（被験者の 93.5% が試験完了）、rFIXFc の忍容性は良好であった。用量と投与間隔は共に、95% を超える被験者が遵守していた。1 件以上の有害事象を発現した被験者は、定期補充療法群+急性出血の補充療法群（Arm 1+Arm 2+Arm 3 : 3 投与群合計）の 73.9% であった。有害事象により治験を中止した被験者は 2 例であり、このうちの 1 例は人工膝関節感染症に対して手術が必要になり、もう 1 例はオートバイ事故で負傷した。この 2 例共に、有害事象の発現が rFIXFc が入手不可の国であったため、治験中止を必要とした。この 2 例共に、有害事象は rFIXFc 投与と関連なしとみなされた。

### 5.3.1 多く認められた有害事象、重度の有害事象及び因果関係のある有害事象

3 投与群合計で最も多く認められた有害事象（発現率：5%以上）は、鼻咽頭炎 18 件（15.1%）、インフルエンザ 9 件（7.6%）、関節痛 8 件（6.7%）、上気道感染 7 件（5.9%）、高血圧 6 件（5.0%）、頭痛 6 件（5.0%）であった。これらの最も多く認められた有害事象のうち、rFIXFc と関連があるかもしれないと報告されたものは、頭痛 6 件中 2 件であった。これらの最も多く認められたほとんどの有害事象は、重症度が軽度又は中等度であり、回復した。

3 投与群合計で発現した有害事象のうち、治験責任医師が重度と判定した有害事象は、6 例（5.0%）に 7 件見られ、この内訳は関節痛、肝の悪性新生物、閉塞性尿路疾患、扁桃周囲膿瘍、交通事故、扁桃炎、上部消化管出血であった。これらの有害事象のうち、重篤な有害事象は 6 件、重篤な有害事象ではない事象は 1 件（扁桃炎）であった。重篤な有害事象のうち 1 件（閉塞性尿路疾患）は、rFIXFc 投与と関連があるかもしれないと治験責任医師が判定した。本項 第 5.3.3 章にて詳細に解説する。

rFIXFc 投与と関連あり又は関連があるかもしれないと治験責任医師が判定した有害事象は、被験者 10 例（8.4%）に発現した。これらの有害事象は ADR（医薬品副作用）を本項 第 5.3.4 章にて検討する。

有害事象プロファイルは、血友病 B 患者から予測されるものとおおむね一致していた。

#### 5.3.1.1 日本人被験者に認められた有害事象

日本人被験者に認められた有害事象を表 2.5.5 - 1 に示す。日本人被験者 6 例全例に有害事象が認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。最もよく見られた有害事象は鼻咽頭炎（5 例）であり、前項の全体の結果と一致していた。死亡例、中止例は認められなかった。

表 2.5.5 - 1 日本人被験者に認められた有害事象

器官別大分類	Arm 1	Arm 2	Arm 3	合計
基本語	(N=4)	(N=2)	(N=0)	(N=6)
耳および迷路障害	0	1 (50.0%)		1 (16.7%)
回転性めまい	0	1 (50.0%)		1 (16.7%)
胃腸障害	4 (100.0%)	1 (50.0%)		5 (83.3%)
腹部不快感	2 (50.0%)	0		2 (33.3%)
上腹部痛	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
下痢	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
胃炎	0	1 (50.0%)		1 (16.7%)
痔核	2 (50.0%)	0		2 (33.3%)
肝胆道系障害	0	1 (50.0%)		1 (16.7%)
胆管結石	0	1 (50.0%)		1 (16.7%)
肝機能異常	0	1 (50.0%)		1 (16.7%)
感染症および寄生虫症	4 (100.0%)	1 (50.0%)		5 (83.3%)
気管支炎	2 (50.0%)	0		2 (33.3%)
蜂巣炎	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
鼻咽頭炎	4 (100.0%)	1 (50.0%)		5 (83.3%)
鼻炎	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
副鼻腔炎	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
扁桃炎	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
挫傷	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
臨床検査	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0%)	1 (50.0%)		2 (33.3%)
血友病性関節症	0	1 (50.0%)		1 (16.7%)
関節腫脹	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
横紋筋融解症	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
神経系障害	3 (75.0%)	0		3 (50.0%)
頭痛	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
失神寸前の状態	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
坐骨神経痛	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)

表 2.5.5 - 1 日本人被験者に認められた有害事象 (続き)

器官別大分類	Arm 1	Arm 2	Arm 3	合計
基本語	(N=4)	(N=2)	(N=0)	(N=6)
腎および尿路障害	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
腎結石症	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
皮膚炎	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
貨幣状湿疹	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
血管障害	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)
高血圧	1 (25.0%)	0		1 (16.7%)

注 1: %表示は各 Arm 又は 3 投与群合計での rFIXFc 投与被験者を元に算出。  
2: MedDRA Version 15.0  
3: 同一被験者に同一 SOC 又は同一 PT の有害事象が複数回発現した場合は 1 件として計上した。  
4: 周術期及び術後リハビリテーション期間の有害事象を含まず。  
出典: 998HB102 試験 [治験総括報告書追補版 (第 5.3.5.2.2 項) Table 20]

### 5.3.2 死亡

死亡は、本治験実施中に報告されなかった。

### 5.3.3 重篤な有害事象と特に注目すべき有害事象

重篤な有害事象は 3 投与群合計の被験者 13 例に 15 件発現した。このうち、1 例が日本人被験者であった (被験者番号 ██████、Arm 1)。複数の被験者が報告した重篤な有害事象は、被験者 2 例に認められた蜂巣炎のみであった (うち、1 例が日本人)。その他の各 1 例に認められた重篤な有害事象は、医療機器関連感染、扁桃周囲膿瘍、腹部癒着、単径ヘルニア、腸閉塞、小腸閉塞、上部消化管出血、狭心症、交通事故、関節痛、肝の悪性新生物、閉塞性尿路疾患であった。

rFIXFc 投与と関連の可能性ありと治験責任医師によって判定されたのは、重篤な有害事象のうち、閉塞性尿路疾患 1 件であった。本事象を発現した Arm 2 の被験者 ██████ (41 歳、白人男性) は、有痛性血尿の既往歴があり、尿路集合管に閉塞性血餅が発現した。本事象は補液によって回復し、本被験者は rFIXFc の定期補充療法を継続した。

その他の血友病 B 又はその治療に関連する医学的に重要な有害事象は、以下のとおりである。

#### インヒビター発生

インヒビター発生例は、本治験中に報告されなかった。

### アレルギー反応の発現率

グレード2以上と考えられたアナフィラキシーや、アレルギー反応は報告されなかった。

### 血栓性事象の発現率

血管血栓症は、本治験では報告されなかった。

### 感染症

本治験中に報告された感染症は、検討した患者集団に典型的なものであり、報告された感染症から免疫障害は示唆されなかった。医薬品を介する感染因子の伝播疑いは、本治験中に報告されなかった。

被験者 1 例 ( ) は、治験中に非重篤な肝機能検査の一過性上昇及び C 型肝炎抗体陽性と判明したが、これらの事象は共に rFIXFc 投与とは関連なしと判定された。

### 出血エピソードの事象

重篤な有害事象の基準を満たす出血性事象は、本治験中に有害事象として報告することとした。被験者 1 例 ( ) が上部消化管出血を発現したが、本事象は rFIXFc 投与とは関連なしであり、合併症によるものと判定された。

## 5.3.4 副作用

第 3 相試験は非盲検非対照試験であることを踏まえ、副作用は、治験責任医師が rFIXFc 投与と関連あり又は関連の可能性ありと判定した事象とした。

第 3 相試験で最も多く認められた副作用（発現率：1%超）は、頭痛と口の錯感覚であった。

重篤な副作用が（閉塞性尿路疾患）1 例に認められた。この被験者の主訴は血尿であり、尿路集合管に閉塞性血餅が発現した。本事象は補液によって回復し、本被験者は rFIXFc の定期補充療法を継続した。

第 3 相試験で報告された全副作用を表 2.5.5 - 2 に示した。

表 2.5.5 - 2 副作用

副作用 (MedDRA ver. 15.0)		発現例数 (%)
器官別大分類	基本語	(評価対象例数 : 119 例 <sup>1</sup> )
神経系障害	頭痛	2 (1.7)
	浮動性めまい	1 (0.8)
	味覚異常	1 (0.8)
胃腸障害	口の錯感覚	2 (1.7)
	呼気臭	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	1 (0.8)
	注入部位疼痛	1 (0.8)
心臓障害	動悸	1 (0.8)
腎および尿路障害	閉塞性尿路疾患	1 (0.8)
血管障害	低血圧	1 (0.8)

1 第3相試験で定期補充療法又は急性出血の補充療法を受けた被験者数 119 例  
 出典 : 998HB102 試験 [治験総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) Table 136]

## 5.4 臨床検査値の評価

臨床検査 (血液生化学的検査、血液学的検査、凝固活性パラメータ、IgG とサブクラス) の異常値には、特定の傾向も何ら認められなかった。

日本人被験者のみの臨床検査値を検討したところ、一部の検査項目で臨床的意義を有する可能性のある異常値を示した被験者も見られたが、全体の結果と変わるものではなかった (第 2.7.4.3 項参照)。

## 5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

有害事象を以下のサブグループ別に評価した : 年齢 (12~17 歳の青年被験者を含む)、人種、BMI、治験実施地域、HIV 又は HCV 歴、進行した肝疾患、静脈アクセスポートの使用。有害事象のサブグループ解析の結果、いずれの特定のサブグループにおいても、rFIXFc の安全性に関する臨床的に問題となる差は見られなかった。

## 5.6 大手術

治験責任医師が rFIXFc 投与と関連ありと判定した有害事象は、周術期管理期間中に発現しなかった。周術期管理期間中に発現した有害事象を分析した結果、安全性上の問題が懸念されるような有害事象の傾向は見られず、また血栓性合併症の臨床エビデンスは、いずれの被験者においても認められなかった。

## 5.7 薬物相互作用

薬物間相互作用試験は行わなかった。rFIXFc との薬物相互作用の可能性を示唆するような観察所見は、第 3 相試験でも、第 1/2a 相試験でも認められなかった。

## 5.8 妊娠時の使用

治験対象集団が男性であったため、妊娠は治験中に追跡調査しなかった。治験治療期間中の受胎について、出生児の先天異常の報告はなかった。

## 5.9 過量投与

損傷及び手術下で rFIXFc の過量投与を受けた被験者が 2 例（██████、██████）報告された。それぞれ 24 時間以内に 209.9 IU/kg、303.6 IU/kg 投与された。これらの過量投与の報告時に、rFIXFc に関連する特定の安全性上の問題は認められなかった。

### 5.9.1 薬物乱用

rFIXFc は、FIX（凝固カスケードに関与している凝固因子）と Fc（FcRn と結合する IgG フラグメント）の 2 つの成分から構成されている融合タンパクである。これらの双方の特異的作用が、中枢神経系に影響を及ぼしたり、脳に薬理学的作用部位（即ち、受容体、輸送体又はイオン依存性チャネル）を有していたりすることは予測されないため、乱用の可能性と関連している神経伝達物質系に影響を及ぼす可能性はないと考えられる。

臨床試験データから、rFIXFc の安全性プロファイルにおいても、いかなる種類の報酬効果もほかの乱用関連行為も示唆されなかった。

被験薬の化学的特性と作用機序、また薬物乱用と関連している可能性のある有害事象についての臨床試験安全性データを評価した結果に基づくと、rFIXFc には乱用の可能性がないと考えられた。

## 5.10 離脱症状及び反跳現象

離脱作用や反跳作用は、血漿由来因子製剤とも、遺伝子組換え血液因子製剤とも関連しない。血友病患者は出血を治療しないと生命が脅かされるため、治験を中止した被験者は代替の FIX 製剤による治療を再開したと予測される。したがって、出血性事象に関するデータは治療中止後に収集しなかった。しかし、血友病 B の病態が FIX 欠乏であること及び rFIXFc の作用機序に基づくと、rFIXFc が離脱作用や反跳作用を発揮することは予測されない。

### 5.11 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

単回投与試験（第 1/2a 相試験）と反復投与試験（第 3 相試験）の結果、感覚、協調運動、認知の各障害と関連している事象（浮動性めまい、眠気、失神寸前の状態、失神、傾眠、低血糖症など）には、rFIXFc 投与関連リスクは認められなかった。第 3 相試験の 3 投与群合計で、浮動性めまいを発現した被験者は 5 例（4.2%）であり、全て非重篤であったが、1 例のみ rFIXFc 投与と関連ありと判定された。血管迷走神経反応である失神と失神寸前の状態は各 1 例が発現し、いずれも非重篤であり、rFIXFc 投与と関連なしと判定された。これらの事象からは、rFIXFc 投与が自動車運転や機械操作に影響を及ぼしたり、精神機能を障害したりすることは示唆されなかった。

### 5.12 医薬品安全性監視計画

rFIXFc の安全性プロファイルは許容でき、rFIXFc は血友病 B 患者の使用に適切であることが、臨床試験の安全性データによって示された。

医薬品安全性監視計画の目的は、以下の三つの事項である：1) 市販薬としての rFIXFc の安全性プロファイルをモニタリングして、潜在的リスクを更に評価すること、2) 臨床試験で証明されていない新規リスクを特定すること、3) より幅広い血友病患者集団における rFIXFc の安全性プロファイルについての情報を入手すること。治験依頼者は、医薬品安全性監視を定期的に行って、上記 3 事項を検討する予定である。さらに、治験依頼者は、進行中の治療歴のある小児血友病 B 患者を対象とした臨床試験（9HB02PED）と長期継続試験（9HB01EXT）でも、これらの事項のモニタリングを継続する予定である。特に、進行中の治験と今後の治験では、曝露日数 50 日以上の治療歴のある小児血友病 B 患者を対象として、インヒビター発生率を評価する予定である。本評価は、インヒビター発生リスクがより高い治療歴のない小児患者に対しても実施予定である。

rFIXFc のベネフィット・リスクプロファイルが全体的に好ましいこと及び安全性プロファイルが許容されることに基づき、治験依頼者は、具体的な添付文書によるリスク最小化策を提案する。リスク最小化策に対する必要な更新情報は、構築された医薬品安全性監視計画を介して収集したデータによって提供する予定である。

## 6. ベネフィットとリスクに関する結論

### 6.1 ベネフィットとリスク

rFIXFc 開発計画は包括的かつ rFIXFc の血友病 B 患者に対する治療選択肢としての承認申請を裏付けるものであった。rFIXFc の承認申請を裏付ける主要な有効性及び安全性データは、規制当局からの助言及び評価に従ってデザインされた多施設共同国際第 3 相試験（998HB102 試験）から得た。本治験は、GCP に従って実施した。本治験で用いた評価項目は、血友病 B 患者にとって臨床的に重要で意義のある項目かつ承認申請を目的とした臨床試験における適切な項目として設定された。本治験の対象集団は、一般的な重症血友病 B 患者集団を代表する患者集団であり、また十分な症例数が確保されたことから、インヒビター発生リスクや、よく見られる AE を適切に評価することが可能であった。

第 3 相試験は、血友病 B 患者を対象とした臨床試験として最大規模の試験であり、重症血友病 B 患者が 17 ヶ国 50 施設で 123 例登録された。本治験では、全ての被験者から検体を採取した広範な PK 評価を実施し、至適用量及び至適投与期間についての頑健なデータベースを得た。本治験の結果、rFIXFc の忍容性は良好であり、急性出血の補充療法における有効性が示されるとともに、週 1 回の固定投与間隔又は個別に調整した投与間隔のいずれの定期補充療法においても有効性が確認された。さらに、外科治療時のデータから、術中及び術後の止血及び止血維持に対する rFIXFc の有効性も確認された。以下に、全般的なベネフィットとリスクを要約する。

#### 血友病 B

- 凝固因子補充療法は、現在血友病 B に対する標準的治療法である。

エビデンス：

- ✓ 血友病 B は、重篤かつ生命を脅かす希少疾病であり、FIX の遺伝子欠損により再発性の自然出血及び外傷性出血を引き起こす。その結果、関節症による著しい障害の発現や、重度の体内又は脳内出血による死亡につながることもある。全世界で約 25,000 人の患者が重症血友病 B に罹患しているといわれている [国内では平成 24 年度の血液凝固異常症全国調査により、990 人（男性：977 人、女性：13 人）の血友病 B 患者が確認されている]。
- ✓ 血漿由来 FIX 製剤及び rFIX 製剤を用いた治療は、血友病 B に対する標準的治療法とされている。

不確定要素：

- ✓ 血友病 A を有する小児患者に対しては、遺伝子組換え第 VIII 因子製剤を用いた定期補充療法を行った際に、関節症状の転帰が改善することが示されているが、血友病 B 患者に対する定期補充療法時の関節症状の転帰について検討した試験はない。

### アンメットメディカルニーズ

- 長時間作用型 FIX 補充療法に対する高いアンメットニーズがある。
- 長時間作用型 FIX 製剤により投与回数が減少することは、定期補充療法の実施率の上昇につながり、最終的に患者の健康転帰（ヘルスアウトカム）の改善につながると考えられる。

エビデンス：

- ✓ 血友病 B に対する既存の rFIX 補充療法であるノナコグアルファの消失半減期は、20.2 時間である（表 2.5.1 - 1）。
- ✓ 多くの先進国では、定期補充療法は、出血エピソード回数の減少及び転帰の改善を目的とした標準的治療法と考えられている。しかしながら、既存の FIX 製剤は、消失半減期が比較的短いため、1 週間に最大 3 回の反復静脈内投与が必要となる負担の大きな投与レジメンである [59]。このような治療上の負担は、定期補充療法に対する患者の受容性の低下及び投与遵守率の低下につながっており、国内における定期補充療法の実施率はいまだ 36%である [4]。厚生労働科学エイズ対策研究事業の一環として実施されている“血液凝固異常症の QoL に関する研究”において、「頻回の静脈注射」、「出血」及び「関節障害」などが血友病患者の QoL を低下させる主な要因であることが明らかとなっており、長時間作用型製剤による定期補充療法が開発されれば、国内における血友病患者の QoL 向上に大きく貢献することが報告されている [4, 23, 53]。
- ✓ 頻回に静脈内投与が必要であることから、定期補充療法のために中心静脈カテーテル（ポート）を使用する患者もいるが、これらの機器の使用には特有のリスク（感染症、血栓塞栓性事象など）がある。
- ✓ 急性出血に対する治療で使用されている既存の凝固因子製剤の消失半減期は短く、無症候性関節内再出血（微出血）を予防するために、急性出血に対する反復投与を繰り返す必要がある。なお、再発性の関節内出血は、関節破壊の進行につながるおそれがある。
- ✓ 外科治療時には、既存の消失半減期の短い製剤では、目標とする FIX 活性値を維持するための持続投与が必要とされている。
- ✓ インヒビター（中和抗体）の発生により、有効性が減退する上に、アナフィラキシーなどの rFIX 製剤に対するアレルギー反応の発現につながるおそれがある。
- ✓ アナフィラキシーなどのアレルギー反応は、製造時に使用した細胞由来の微量残留動物タンパク（ハムスタータンパク）に起因している可能性がある。
- ✓ 既存の rFIX 製剤は、活性化 FIX の濃度に依存した血栓形成リスクを有する。

### ベネフィット

- rFIXFc は、ノナコグアルファより 2.43 倍長い消失半減期を有する。
- rFIXFc は、血友病 B 患者に対する急性出血の補充療法、定期補充療法、周術期の補充療法として有効である。

エビデンス：

- ✓ rFIXFc は、ノナコグアルファとの直接比較により、2.43 倍長い消失半減期を有する薬剤である（ノナコグアルファ：33.8 時間、rFIXFc：82.1 時間、998HB102 試験）。
- ✓ rFIXFc は、急性出血の補充療法として有効であり、90%超の急性出血が単回投与で止血管理可能であった。
- ✓ rFIXFc は、2 種類の定期補充療法レジメン（週 1 回の固定投与間隔レジメン又は個別に投与間隔を調整するレジメン）のいずれに有効であり、急性出血の補充療法と比較して 80%超の年間出血エピソード回数の減少が認められた。
- ✓ 定期補充療法は、50 IU/kg を投与開始用量とした週 1 回投与又は 100 IU/kg を投与開始用量とした 10~14 日間隔投与で実施可能であった。
- ✓ 既存の FIX 製剤による定期補充療法又は急性出血の補充療法から、rFIXFc による定期補充療法に切り替えた被験者では、QoL の改善が見られた。
- ✓ rFIXFc を用いた 2 種類の定期補充療法に対する投与遵守率は極めて高かった。
- ✓ rFIXFc は、周術期の補充療法として有効であり、全ての大手術で“excellent”又は“good”と評価される止血効果が認められた。

## リスク

- 血友病 B 患者において、rFIXFc を用いた治療を制限するような特別なリスクは認められていない。
- 発現が稀な有害事象に関するリスクについては、市販後調査で更なる観察を行う必要がある。エビデンス：
  - ✓ rFIXFc の安全性データベースには、12 歳以上の重症血友病 B 患者 130 例以上の情報が含まれている。対象とする患者集団の規模を考えると、本安全性データベースは大規模なものと考えられ、インヒビター発生のリスク及びよく見られる AE の評価を行うのに十分な曝露情報及び評価に関する情報が含まれている。
  - ✓ rFIXFc に対するインヒビター発生が見られた被験者はなかった。rFIXFc を曝露日数として 50 日以上投与した後のインヒビター発生を 55 例の被験者で検査したところ、95% 信頼区間上限は 6.49%であり、血友病 B に対する新規治療薬のインヒビター発生の評価要件を上回る結果が得られた。
  - ✓ よく見られた AE は血友病患者で発現が予測される事象と一致していた。
  - ✓ 副作用は軽度で管理可能であり、治療自体に制限を与えるものではなかった。
  - ✓ 重度のアレルギー反応又は血栓塞栓性事象の発現は見られなかった。
  - ✓ rFIXFc と関連のある重篤な有害事象の報告は 1 件のみであり、血尿を有する被験者で、尿管内に血管性血栓ではない血塊が出来たことに起因する閉塞性尿路疾患が発現した。本事象は、血友病治療の合併症として知られている事象である。
  - ✓ rFIXFc はノナコグアルファと比較して活性化 FIX が約 10 倍低く、血栓形成作用は低いことが動物試験で示唆された。
  - ✓ rFIXFc の安全性は評価対象となった患者全体で一致した結果が得られており、年齢、地

理的要因、BMI、HCV 又は HIV の合併の有無によらず同様であった。

不確定要素：

- ✓ 1年以上長期投与した際の安全性については十分解明されていない。
- ✓ 12歳未満の小児に対する安全性データは限られている。
- ✓ インヒビター発生リスクが高い前治療歴のない患者（以下、PUP）でのインヒビター発生については検討されていない。
- ✓ rFIXFc のインヒビター発生リスクが、ほかの既存療法と比較して低いかどうかは不明である。
- ✓ 非臨床試験で得られた、血栓形成リスクがより低いとの結果が、実臨床でのベネフィットにつながるかどうかは不明である。
- ✓ 動物由来のタンパクを含まない rFIXFc が、重度のアレルギー反応のリスクの低減につながるかどうかは不明である。

### リスクマネジメント

- 以下の治験を実施中又は計画中である。
  - ✓ 長期安全性及び有効性確認試験（9HB01EXT 試験、国内外で実施中）
  - ✓ 12歳未満の小児 PIP を対象とした試験（9HB02PED 試験、海外で実施中）
  - ✓ ██████████ 試験（海外で計画中）

国内において一定期間、全例を対象とした市販後調査を実施する予定である。日本人における長期データ及び小児データ、並びに重度のアレルギー反応、アナフィラキシー、血栓事象及びインヒビター発生などの稀な副作用の実臨床での発現可能性について、市販後調査により得られた所見に基づき評価する予定である。

## 6.2 rFIXFcの臨床的位置付け

現在、血友病 B に対する有効な根治的治療法（遺伝子治療など）は存在せず、FIX 製剤による補充療法（定期補充療法、急性出血の補充療法、周術期の補充療法）が標準的治療法である。しかしながら、既存の治療法（消失半減期の短い FIX 製剤）には大きなアンメットメディカルニーズが存在し、長い消失半減期、低い免疫原性及び低い血栓形成能を有する新規 FIX 製剤への開発ニーズは大きい。

日本を含む国際共同第 3 相試験（998HB102 試験）の結果から、rFIXFc は、既存の rFIX 製剤であるノナコグアルファとの直接比較により、2.43 倍の消失半減期延長が確認された。また、rFIXFc は、急性出血の補充療法、定期補充療法、周術期の補充療法のいずれの投与方法においても有効であった（急性出血の補充療法：90%超の急性出血が単回投与で止血管理可能であった。定期補充療法：1～2 週間に 1 回の定期補充療法により、急性出血の補充療法と比較して 80%超の年間出血エピソード回数の減少が認められた。周術期の補充療法：全ての大手術において“excellent”又は“good”と評価される止血効果が得られた）。

長時間作用型 rFIXFc を用いた定期補充療法では、既存の薬剤を用いた定期補充療法又は急性出血の補充療法からの切り替えにより、QoL の改善が確認されている。

rFIXFc の忍容性は良好であり、インヒビター発生率は 0% (95%信頼区間：0%~6.49%) であり、アナフィラキシー及び血栓症のいずれの発現も認められず、安全性上の重大な問題は認められていない。

したがって、rFIXFc は忍容性良好な長時間作用型製剤として、定期補充療法に対する患者の受容性を上昇させるとともに、急性出血時の無症候性又は症候性再出血の予防効果によって再治療の必要性を最小限に抑えることができる。

以上より、rFIXFc の総合的なベネフィット・リスクプロファイルは、血友病 B (先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症) 患者における出血傾向の抑制を目的とした使用において好ましいものであると考えられる。rFIXFc は、消失半減期が短い既存の治療薬と比較して大きな利点を有し、現行の治療法に対するアンメットメディカルニーズを満たすと同時に、肉体的・精神的な患者負担の観点から有益な治療法となり得る。

## 7. 参考文献

- 1 Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(9):715-25. (第 5.4.1-82 項)
- 2 Skinner MW. WFH: Closing the global gap--achieving optimal care. *Haemophilia*. 2012;18 Suppl 4:1-12. (第 5.4.1-89 項)
- 3 WFH Report on the Annual Global Survey 2010. Montreal, Quebec: World Federation of Hemophilia; 2011. (第 5.4.1-108 項)
- 4 瀧正志, 大平勝美, 白幡聡, 立浪忍, 仁科豊, 花井十伍ほか. 厚生労働省委託事業血液凝固異常症全国調査 平成 24 年度報告書. 公益財団法人エイズ予防財団. 2013. (第 5.4.1-119 項)
- 5 Belvini D, Salviato R, Radossi P, et al. Molecular genotyping of the Italian cohort of patients with hemophilia B. *Haematologica*. 2005;90(5):635-42. (第 5.4.1-6 項)
- 6 Green PM, Giannelli F, Sommer SS, et al. The Haemophilia B Mutation Database – version 13. King's College London Website. <http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html>. Published 2004.
- 7 Reiner AP, Davie EW. The physiology and biochemistry of factor IX. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, et al., editors. *Haemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 309-24.
- 8 ISTH Consensus Definitions in Hemophilia [draft]. Updated July 14, 2011. Available from: [http://c.ymcdn.com/SITES/WWW.ISTH.ORG/RESOURCE/GROUP/D4A6F49A-F4EC-450F-9E0F-7BE9F0C2AB2E/PROJECTS/CONSENSUS\\_DEFINITIONS\\_IN\\_HEM.PDF](http://c.ymcdn.com/SITES/WWW.ISTH.ORG/RESOURCE/GROUP/D4A6F49A-F4EC-450F-9E0F-7BE9F0C2AB2E/PROJECTS/CONSENSUS_DEFINITIONS_IN_HEM.PDF). Accessed October 10, 2012. (第 5.4.1-47 項)
- 9 Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-e47. (第 5.4.1-94 項)
- 10 White GC, 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*. 2001;85(3):560. (第 5.4.1-111 項)
- 11 嶋緑倫, 吉岡章. 先天性凝固異常. 三輪血液病学. 第 3 版. 東京, 文光堂, 2006, 1686-1709. (第 5.4.1-116 項)
- 12 CDC. Summary Report of UDC Activity National Patient Demographics (Hemophilia) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2011. Available from: [https://www2a.cdc.gov/ncbddd/htcweb/UDC\\_Report/UDC\\_view1.asp?para1=NATION&para2=DEMOH&para3=&ScreenWidth=1680&ScreenHeight=1050](https://www2a.cdc.gov/ncbddd/htcweb/UDC_Report/UDC_view1.asp?para1=NATION&para2=DEMOH&para3=&ScreenWidth=1680&ScreenHeight=1050). (第 5.4.1-12 項)
- 13 Aznar JA, Lucia F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia*. 2009;15(3):665-75. (第 5.4.1-5 項)
- 14 UKHCDO Bleeding Disorder Statistics for 2010-2011 [Internet]. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). 2011. Available from: <http://www.ukhcdo.org/docs/AnnualReports/2011/UKHCDO%20Bleeding%20Disorder%20Statistics%20for%202010-2011.pdf>. (第 5.4.1-99 項)
- 15 瀧正志, 大平勝美, 小島賢一, 白幡聡, 鈴木輝江, 竹谷英之ほか. 「血液凝固異常症の QOL に関する研究」平成 23 年度調査報告書. 2012. (第 5.4.1-117 項)
- 16 Taki M, Shirahata A. Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan. *Haemophilia*. 2009 Jan;15(1):78-82. (第 5.4.1-96 項)
- 17 Ono O, Suzuki Y, Yosikawa K, et al. Assessment of haemophilia treatment practice pattern in Japan. *Haemophilia*. 2009; 15(5):1032-8. (第 5.4.1-72 項)
- 18 Lambert T, Recht M, Valentino LA, et al. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2007;13(3):233-43. (第 5.4.1-54 項)

- 19 Martinowitz U, Shapiro A, Quon DV, et al. Pharmacokinetic properties of IB1001, an investigational recombinant factor IX, in patients with haemophilia B: repeat pharmacokinetic evaluation and sialylation analysis. *Haemophilia*. 2012;18(6):881-7. (第 5.4.1-64 項)
- 20 Negrier C, Knobe K, Tiede A, et al. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood*. 2011;118(10):2695-701. Epub 011 May 9. (第 5.4.1-68 項)
- 21 Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, et al. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood*. 2012;120(12):2405-11. (第 5.4.1-85 項)
- 22 Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, editors. *Textbook of Hemophilia*. 2nd ed: Wiley-Blackwell; 2010.
- 23 瀧正志, 大平勝美, 小島賢一, 白幡聡, 鈴木輝江, 竹谷英之ほか. 「血液凝固異常症の QOL に関する研究」平成 22 年度調査報告書. 2011. (第 5.4.1-118 項)
- 24 Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2008;140(4):378-84. (第 5.4.1-59 項)
- 25 Witmer C, Presley R, Kulkarni R, et al. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol*. 2011;152(2):211-6. (第 5.4.1-114 項)
- 26 Chorba TL, Holman RC, Clarke MJ, et al. Effects of HIV infection on age and cause of death for persons with hemophilia A in the United States. *Am J Hematol*. 2001;66(4):229-40. (第 5.4.1-17 項)
- 27 Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PL, Hill FG, Hay CR, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood*. 2007 Aug 1;110(3):815-25. (第 5.4.1-22 項)
- 28 Tagliaferri A, Rivolta GF, Iorio A, Oliovocchio E, Mancuso ME, Morfini M, Rocino A, Mazzucconi MG, Franchini M. Mortality and causes of death in Italian persons with haemophilia, 1990-2007. *Haemophilia*. 2010;16:437-46. (第 5.4.1-95 項)
- 29 Schramm W, Gringeri A, Ljung R, et al. Haemophilia care in Europe: the ESCHQoL study. *Haemophilia*. 2012;18(5):729-37. (第 5.4.1-86 項)
- 30 Franchini M, Mannucci PM. Co-morbidities and quality of life in elderly persons with haemophilia. *Br J Haematol*. 2010;148(4):522-33. (第 5.4.1-36 項)
- 31 Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:191-6. (第 5.4.1-75 項)
- 32 Ramgren O. A clinical and medico-social study of haemophilia in Sweden. *Acta Med Scand Suppl*. 1962;379(Suppl):111-90. (第 5.4.1-79 項)
- 33 Nilsson IM, Blomback M, Ahlberg A. Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. *Bibl Haematol*. 1970;34:111-24. (第 5.4.1-71 項)
- 34 Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535-44. (第 5.4.1-62 項)
- 35 Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992;232(1):25-32. (第 5.4.1-70 項)
- 36 Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, et al. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2010;16(3):460-8. (第 5.4.1-67 項)
- 37 Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood*. 2005;105(2):518-25. (第 5.4.1-87 項)
- 38 ベネフィクス® 静注用 500 / ベネフィクス® 静注用 1000 / ベネフィクス® 静注用 2000 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 3 版. ファイザー株式会社. 2012 年 9 月 (第 5.4.1-124 項)
- 39 BeneFIX® [Coagulation Factor IX (Recombinant)] prescribing information. Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; Nov 2011. (第 5.4.1-7 項)

- 40 Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, et al. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood*. 2001;98(13):3600-6. (第 5.4.1-83 項)
- 41 Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, et al. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia*. 2009;15(5):1027-31. (第 5.4.1-15 項)
- 42 Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, et al. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. 2011;17(3):494-9. (第 5.4.1-80 項)
- 43 Girolami A, Randi ML, Ruzzon E, et al. Myocardial infarction, other arterial thrombosis and invasive coronary procedures, in hemaophilia B: a critical evaluation of reported cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2005;20(1):43-6. (第 5.4.1-39 項)
- 44 Girolami A, Scandellari R, Zanon E, et al. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(3):279-84. (第 5.4.1-40 項)
- 45 Buyue Y, Chhabra ES, Wang L. The Effect of Factor IXa on Thrombin Generation Activity Determination: rFIXFc Vs. BeneFIX (R). *Blood*. 2011;118(21):Abstract 2266. (第 5.4.1-11 項)
- 46 Gray E, Tubbs J, Thomas S, et al. Measurement of activated factor IX in factor IX concentrates: correlation with in vivo thrombogenicity. *Thromb Haemost*. 1995;73(4):675-9. (第 5.4.1-41 項)
- 47 Philippou H, Adami A, Lane DA, et al. High purity factor IX and prothrombin complex concentrate (PCC): pharmacokinetics and evidence that factor IXa is the thrombogenic trigger in PCC. *Thromb Haemost*. 1996;76(1):23-8. (第 5.4.1-76 項)
- 48 Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol*. 2007;138(5):580-6. (第 5.4.1-58 項)
- 49 Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med*. 1994;236(4):391-9. (第 5.4.1-3 項)
- 50 Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ*. 1995;73(5):691-701. (第 5.4.1-8 項)
- 51 Petrini P, Lindvall N, Egberg N, et al. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1991;13(3):280-7. (第 5.4.1-74 項)
- 52 Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* [Internet]. 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776238>. Accessed Jul 06. (第 5.4.1-93 項)
- 53 瀧正志. 定期補充療法. みんなに役立つ血友病の基礎と臨床. 改訂版. 大阪, 医薬ジャーナル社, 2012, 192-201. (第 5.4.1-120 項)
- 54 Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease. Treatment of Hemophilia [Internet]. 2008; No. 14. Available from: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1137.pdf>. Accessed December 04, 2012. (第 5.4.1-46 項)
- 55 Roberts HR, Eberst ME. Current management of hemophilia B. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993;7(6):1269-80. (第 5.4.1-81 項)
- 56 日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会; インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン (第 5.4.1-121 項)
- 57 Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(6):1228-36. (第 5.4.1-34 項)
- 58 西田恭治, 松下正. 血友病の止血治療. みんなに役立つ血友病の基礎と臨床. 改訂版. 大阪, 医薬ジャーナル社, 2012, 140-158. (第 5.4.1-122 項)
- 59 MASAC Recommendation #179 Concerning Prophylaxis (Regular Administration of Clotting Factor Concentrate to Prevent Bleeding). November 2007 (Replaces #170). New York, NY: National Hemophilia Foundation. Available from:

- <http://www.hemophilia.org/NHFWeb/Resource/StaticPages/menu0/menu5/menu57/masac179.pdf>. Accessed December 03, 2012. (第 5.4.1-65 項)
- 60 Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(4):392-6. (第 5.4.1-42 項)
- 61 Lillicrap D. Improvements in factor concentrates. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(5):393-7. (第 5.4.1-57 項)
- 62 Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):269-75. (第 5.4.1-18 項)
- 63 DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol*. 2007;138(3):305-15. (第 5.4.1-27 項)
- 64 Peters RT, Low SC, Kamphaus GD, et al. Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. *Blood*. 2010;115(10):2057-64. Epub 10 Jan 7. (第 5.4.1-73 項)
- 65 European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. EMA/CHMP/BPWP/144552/2009. July 21, 2011. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109691.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109691.pdf). Accessed November 29, 2012. (第 5.4.1-30 項)
- 66 Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, et al. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood*. 2012;119(3):666-72. Epub 2011 Nov 22. (第 5.4.1-88 項)
- 67 Donadel-Claeyssens S. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia*. 2006;12(2):124-7. (第 5.4.1-29 項)